

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marc CHEVALLEY

Né le 28 Septembre 1889 à Mouilleron-en-Pareds (Vendée)

Ancien interne des hôpitaux de Paris

Préparateur de bactériologie à la Faculté

ÉTUDES

SUR LA

DIPHTÉRIE DU NOUVEAU-NÉ

ET DU

NOURRISSON

Hospice des Enfants Assistés

1921

Président : M. MARFAN, Professeur

PARIS

SOCIÉTÉ ANONYME DES IMPRIMERIES VIEILLEMARD

16, RUE DE LA GLACIÈRE

1922

LIBRAIRIE

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHTER
Physique Médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RÉNON
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	LETULIE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
Clinique ophthalmologique	HARTMANN
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE
Clinique d'accouchements	LEGUEU
	BAR
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	BRINDEAU
Clinique chirurgicale infantile	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique	Aug. BROCA
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	VAQUEZ
Clinique propédeutique	SEBILEAU
	SERGENT

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LEMIERRE	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LÉRI	ROUSSY
BRANCA	GUILLEMINOT	LE LORIER	ROUVIERE
CAMUS	GUENIOT	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ A.
CHIRAY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	VILLARET
DESMAREST	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRÉ	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MA FEMME
ET A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

77467

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAN

Professeur de Clinique de la première enfance

Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés

Membre de l'Académie de Médecine

Hommage de respect

et de reconnaissance

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL
A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

*En mémoire de leurs bienfaits
et en témoignage
de mon entier dévouement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

MM. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIEFFEL ;
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESCOMPS, 1911 ;
LE DOCTEUR BÉCLÈRE ;
LE DOCTEUR DECLOUX (in memoriam) ;
LE DOCTEUR LORTAT-JACOB, 1912 ;

INTERNAT PROVISOIRE

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WURTZ (in memoriam), 1913
LE DOCTEUR L. FOURNIER, 1914 ;

INTERNAT

LE PROFESSEUR F. WIDAL, 1919 ;
LE PROFESSEUR F. BEZANÇON, 1920 ;
LE PROFESSEUR MARFAN, 1921 ;

A M. LE PROFESSEUR LETULLE ; A M. LE DOCTEUR LOUIS MARTI

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMIERRE ;

A MM. LES DOCTEURS RIST, SAVARIAUD, CHEVRIER,
PASTEUR VALLERY-RADOT, DE JONG,
RENÉ MOREAU,
GUÉNOT, MAY, WEISSENBACH, BLECHMANN,
FAVRE, MÉTIVET, P. L. MARIE.

Etudes sur la diphtérie du nouveau-né et du nourrisson

(HOSPICE DES ENFANTS ASSISTÉS 1921)

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET STATISTIQUES

ÉPIDÉMIE RÉCENTE

La connaissance de la diphtérie du nourrisson remonte probablement au début des études cliniques sur cette maladie : nous trouverons chez de très anciens auteurs des descriptions exactes de certaines localisations. Mais au cours d'un historique général, nous nous proposons d'abord de montrer que l'hospice des Enfants-Assistés a toujours été pour la France un foyer important de contagion et un centre d'études.

En effet, le premier travail d'ensemble, qui cite tous les auteurs classiques antérieurs, est la thèse de *G. Siredey* (Paris 1877) sur la diphtérie chez les enfants nouveau-nés ; le professeur Parrot, médecin de l'hospice des Enfants-Assistés, fut le président de thèse et fournit plusieurs observations. Or, d'après Siredey, « M. Parrot... disait dernièrement qu'il ne se rappelait pas avoir vu de diphtérie chez les nouveau-nés avant l'année 1877. Au commencement de cette année, pendant l'épidémie considérable de croupes et d'angines couenneuses qu'il a observés, M. Parrot a eu l'occasion de voir plusieurs cas de diphtérie chez les enfants nouveau-nés, et les fausses membranes affectaient tantôt le pharynx, tantôt la gorge, tantôt le pharynx et la gorge à la fois ». Et, plus loin, « nous nous croyons autorisés à dire que les affections diphtéritiques sont très rares chez les enfants jusqu'à 3 mois après la naissance, qu'on en cite déjà plusieurs à l'âge de 4 mois, et qu'à partir de cette époque on commence à les voir assez fréquemment ».

On saisit dans ces phrases que l'angine, avec son extension croupale, est considérée depuis Trousseau comme la manifestation essentielle de toute diphtérie, ce qui se trouve inexact chez le nouveau-né. Cependant l'observation clinique minutieuse de cette époque mentionne chaque fois, avec l'angine révélatrice, soit le coryza, sur lequel Bretonneau avait tant insisté, soit la conjonctivite, soit la plaie ombilicale avec ses plaques grisâtres, soit même la plaie du sillon de l'oreille (dans

un cas emprunté à Trousseau). Travail d'observation remarquable, si l'on considère les insuffisances du diagnostic à cette époque : l'auteur avance que tous ces cas « ont une cause probable, la contagion » ; lorsqu'il s'agit d'en déterminer la nature, il nous dit : « M. Troisième, qui a une grande habitude de ces sortes de recherches, voulut bien se charger de l'examen microscopique des fausses membranes. Le résultat fut qu'il s'agissait certainement de fausses membranes de nature diphtérique : on reconnaissait facilement l'exsudat fibrineux parsemé de granulations. »

De 1875 à 1891, l'hospice des Enfants-Assistés restait un foyer permanent de diphtéries particulièrement graves : un centième de la population hospitalière (Cf. *Grancher*, Mal. Enfants 1897, t. I, p. 615, en note) mourait chaque année de diphtérie : deux chefs de clinique en étaient atteints et succombaient en six mois (Cossy et Clozel de Boyer) ; un autre de nos prédécesseurs était atteint fort gravement (Dreyfus-Brisac). En 1882, la construction d'un pavillon d'isolement et la désinfection du linge à l'étuve, que M. Sevestre put réaliser, n'arrêtèrent point l'épidémie.

L'application des récentes découvertes bactériologiques permit enfin la recherche des cas suspects, et leur isolement précoce. Cette méthode, entre les mains de M. Hutinel, eut des résultats immédiats, saisissants, que le nouveau médecin de l'hospice des Enfants-Assistés pouvait porter au congrès de Budapest (1894).

Quelques années plus tard (1898) c'est dans le même service hospitalier que MM. *Grenet* et *Lesné* constatent la présence du bacille diphtérique dans certains coryzas purulents non membraneux de l'enfant et du nourrisson. Ils étudient ses caractères et le différencient des bacilles qui lui ressemblent par l'inoculation au cobaye.

Dans les vingt années qui suivent ce travail, nous ne trouvons plus que des documents épars. Ce sont d'abord les thèses : *Glatard* (Paris 1902), *Vieillard* (Lyon 1903), *Fasseuilles* (Paris 1906), *Touranjon* (Lyon 1910), étudient le coryza diphtérique, la diphtérie ambulatoire du cavum, les diphtéries larvées. Parmi toutes les observations rassemblées on en trouve quelques-unes portant sur les nourrissons. Mais *Hybord* (Paris 1907) ne cite pas une fois la diphtérie dans une thèse sur le coryza chez le nouveau-né, observé dans une maternité. Le *Traité des Maladies de l'Enfance* de MM. *Grancher* et *Comby* parle de la diphtérie du nourrisson à propos de la diphtérie nasale et n'en fait pas mention dans les chapitres qui traitent des infections ombilicales ou cutanées. Les journaux médicaux confirment cette impression que la diphtérie du nour-

risson est rare : à ce titre sont publiées quelques observations d'angines pseudomembraneuses, survenues chez de très jeunes sujets.

D'ailleurs, lorsqu'il ne s'agit plus de l'angine ou de la laryngite, l'idée même de la diphtérie n'arrive pas à se préciser. Certains auteurs allemands, jusqu'à l'heure présente, essaient d'observer directement, même chez le jeune enfant, la fausse membrane nasale (Kuhn 1907, Goepfert 1921), ou discutent sur la nature de la rhinite qu'ils appellent fibrineuse. Plusieurs auteurs étrangers (Lewandowsky, Knapp, Goodmann) s'efforcent d'établir les signes de différenciation bactériologique entre vrais et faux bacilles diphtériques. En France, on hésite évidemment à suivre les conseils de prudence extrême donnés par Lesieur dans sa thèse (1901) : « La constatation de bacilles pseudo-diphtériques doit presque toujours, en pratique, conduire au même diagnostic et à la même prophylaxie que celle des bacilles de Klebs-Loeffler, les véritables bacilles d'Hoffmann étant très rares » (*in th.* Vieillard) ; on peut en rapprocher l'opinion de Mme de Biehler et B. Korybut-Daszkiewicz (1911) : « Il nous est complètement indifférent, au point de vue clinique, que les bacilles soient des bacilles vrais ou faux. » Cette déclaration, faite à propos de la diphtérie nasale du nourrisson, ne serait plus de mise aujourd'hui.

Enfin, durant cette période, plusieurs statistiques nous renseignent sur la rareté de la diphtérie sous tous ses aspects dans la première année.

G. Musy (*th.* Lyon 1906), dépouillant, au bureau d'hygiène, les statistiques de 5 années, compte, sur 1.593 cas, 48 enfants de moins d'un an (36 garçons et 12 filles) atteints de diphtérie. Sur ces 48 enfants, 7 ont moins de six mois, et 4 moins de six semaines (moyennes 3,01 o/o avant 1 an ; 0,44 o/o avant six mois).

Les Metropolitan Asylums Board Reports (d'après Rolleston, 1916) donnent, pour les années 1900-1914 un pourcentage remarquablement constant : pour 100 cas de diphtérie on compte 1,5 à 2,8 cas au-dessous d'un an. Tandis que la mortalité globale varie de 6,5 à 12,5 o/o, elle est, pour la première année de la vie, comprise entre les chiffres extrêmes de 14 o/o (1910) et 41,4 o/o (1909), avec une moyenne de 32,1 o/o.

Mais c'est surtout d'après les travaux de J.-D. Rolleston au Grove Fever Hospital de Londres qu'on peut se rendre compte de l'importance relative des diverses manifestations diphtériques au cours des premiers mois.

Une première statistique nous est donnée par lui en 1910. Sur 7.285 cas hospitalisés entre le 23 août 1899 et le 31 décembre 1909, seulement 76 (1,04 o/o) concernaient des enfants

âgés de moins d'un an, et 4 seulement parmi ceux-ci avaient moins de 2 mois (ces chiffres comprennent toutes manifestations diphtériques).

Dans une statistique de 1919, portant sur 2.600 admissions pour diphtérie durant les 12 années précédentes, 20 cas seulement (moins de 1 o/o) furent relevés chez des enfants de moins d'un an (3 avant 2 mois ; 4 de 2 à 5 mois ; 13 de 7 à 12 mois).

Sur ces 20 cas, 13 fois la gorge est prise seule ou avec d'autres muqueuses ; mais c'est, avant le 6^e mois, 2 fois seulement ; après le 7^e mois, 11 fois. Le larynx est pris 1 fois.

La mort est survenue dans 9 des 20 cas (soit 45 o/o ; moyenne générale 7,5 o/o) par broncho-pneumonie, 5 cas ; paralysie cardiaque, 2 cas ; hérédo-syphilis, 2 cas.

La diphtérie affecte aussi bien les enfants au sein que ceux qui en sont privés.

Le coryza diphtérique a, dans la première année, une fréquence toute spéciale (13 cas sur 20 = 65 o/o au lieu de la moyenne générale 25,6 o/o) et il semble souvent associé à la rhinite syphilitique, cause prédisposante, *locus minoris resistentiæ*. Enfin la diphtérie purement nasale a été observée dans 6 cas, soit 30 o/o des cas avant 1 an (moyenne globale des diphtéries purement nasales 1,5 o/o).

Dans la période toute récente, plusieurs faits ont attiré l'attention sur la diphtérie.

C'est d'abord peut-être une extension de la morbidité diphtérique, déjà signalée, il est vrai, plusieurs fois : par G. Siredey (Paris 1877), qui fait état des documents de E. Besnier, de Bergeron et Moizard ; par G. Musy (Lyon 1906) qui fait jouer un grand rôle à l'extension des transports en commun dans les villes ; par Sobernheim qui, au Congrès de microbiologie de Berlin (1913) signale une vague de diphtérie étendue depuis 1907 sur l'Allemagne et qui tend à se propager dans les pays voisins. C'est ensuite la mise au point de procédés pratiques de diagnostic entre les vrais et les faux bacilles diphtériques : c'est-à-dire avant tout l'ensemencement en gélose Veillon selon la technique de L. Martin et G. Loiseau, vulgarisée par M. Aviragnet et Mlle Le Soudier. C'est enfin la notion que les Américains font des efforts considérables pour prévenir la diphtérie par la réaction de Schick et l'immunisation (Weill-Hallé, Rieux et Zoeller, Garcia Banus).

Plusieurs travaux récents ont trait à la diphtérie du nourrisson. Ceux de l'école de Göttingue (Marie Snell, Lonne) sur la diphtérie ombilicale, et sur le même sujet un travail norvégien de Schoenfelder, sont les plus importants. En France nous connaissons une thèse de L. Goniondsky (Lyon 1920),

des observations de *Bourquard* (th. Lyon 1920) et une communication toute récente du *Pr Brindeau* à l'Académie de Médecine (octobre 1921). Enfin la Société de Médecine interne et infantile de Berlin a discuté, dans sa séance du 9 juin 1921, quelques aspects de la diphtérie des nouveau-nés.

Il semblait dans le même temps que la diphtérie fût absente de l'hospice des Enfants Assistés, si particulièrement atteint autrefois : le *D^r Variot* pouvait écrire en son *Traité pratique des Maladies du Premier âge* (p. 807-808) : « A l'hospice dépositaire nous n'avons pas eu un seul cas de 0 à 1 an, en quatre années, sur 58 diphtériques traités » et, en note : « A la pouponnière de Châtillon, sur plus de 1.200 nourrissons durant les 4 années, M. Barbillion a relevé 1 cas d'angine diphtérique et 8 cas de coryza paraissant diphtérique (sans examen bactériologique) », puis, en conclusion : « L'immunité relative du nourrisson contre le bacille de Loeffler ne semble donc pas contestable. »

Cependant nous avons eu l'occasion de suivre à l'hospice des Enfants-Assistés, dans le service de M. le Professeur Marfan et sous sa direction clinique instructive et bienveillante, une épidémie de diphtérie sans cesse alimentée de janvier à juillet 1921, par le mouvement incessant d'entrée et de sortie des enfants assistés, déposés temporaires ou abandonnés, et par la contagion sur place.

Pour les enfants de 1 à 4 ans, l'envoi immédiat à l'établissement de Châtillon, alors ouvert, et d'installation moderne, rendit naturellement de grands services. Pour les enfants plus âgés, l'état des locaux de la rue Denfert-Rochereau s'oppose encore à la prophylaxie des maladies infectieuses, qui a pour condition essentielle un isolement rigoureux : dans les divisions des garçons et des filles, les enfants, sous un régime d'internat, vivent toujours en troupeau compact. Ni dans les pavillons de contagieux, ni dans celui des Douteux, l'isolement individuel n'est réalisé : situation depuis longtemps critiquée par le médecin de l'hospice et actuellement en voie de transformation. Dans des conditions si contraires, l'épidémie a toujours été cependant diluée, traînante : la diphtérie est devenue une affection bénigne, dans un milieu surveillé chaque jour ; les enfants de plus d'un an, souvent atteints par des associations infectieuses, ont tous échappé aux complications graves particulières à la diphtérie.

Au contraire, dès janvier 1921, la situation se présentait différente dans les nourriceries Parrot et Billard. Ce sont des bâtiments dont l'un est partiellement divisé en compartiments à 3 ou 4 berceaux, mais où le passage des enfants à la salle de change entre les mains d'infirmières encore trop peu nom-

breuses réalise entre eux des contacts. Les nourriceries recueillent tous les enfants âgés de moins d'un an qui ne peuvent être confiés sans délai à une nourrice des agences de province. C'est dire que le recrutement y est fort spécial : il s'agit d'enfants nouveau-nés, prématurés, débiles, ou porteurs d'une plaie ombilicale — d'hérédosyphilitiques à accidents manifestes ou soupçonnés — d'enfants en état d'hypothrepsie plus ou moins avancée — ou affectés d'érythèmes intenses du siège, de pyodermites, de toute espèce d'affection aiguë ou chronique. La plupart de ces enfants sont allaités au lait de vache ; un petit nombre seulement, après triage soigneux, peuvent bénéficier du sein de quelques nourrices logées dans une section particulière de chaque bâtiment.

Or ces nourrissons présentèrent des accidents particuliers : diphtérie de l'ombilic encore suintant du nouveau-né, des fosses nasales, du sillon sus-auriculaire. La durée de l'épidémie précisa la rareté de l'angine dans les premiers mois, l'allure évolutive et les complications spéciales de la maladie. De tels faits avaient été aperçus : ils étaient restés isolés, et d'étude incomplète ; or quelques-unes de nos observations, les plus typiques, les mieux suivies, suffisaient à dresser un tableau clinique de la diphtérie du nourrisson ; évidemment rare dans les circonstances ordinaires, elle devait être proposée à l'attention de ceux qui ont charge de pouponnières, crèches, garderies, chambres d'allaitement, asiles maternels, etc...

Tels étaient les éléments et le but de ce travail, lorsque l'observation de deux cas nouveaux suggéra quelques remarques sur l'immunité du nourrisson vis-à-vis de la diphtérie, et sur la valeur générale de la réaction de Schick.

Enfin, dans cet aperçu général de l'épidémie, nous devons nous expliquer sur certaines considérations étiologiques qui sembleraient ressortir des observations présentées :

3 cas de diphtérie ont été constatés à l'entrée et 8 cas après un séjour à l'hospice, soit à la Grande Crèche, soit dans les nourriceries ; minimum 5 jours Obs. VI ; maximum 50 jours Obs. I.

3 enfants étaient au sein et 8 au biberon.

Ces chiffres ont peu de signification réelle :

Le nombre des diphtéries à l'entrée est minime, parce que nous ne présentons pas les cas de coryza diphtérique dont l'observation a été incomplètement suivie, ni certaines manifestations probablement diphtériques, mais méconnues. Et sur l'origine de ces diphtéries constatées à l'entrée nous ne pouvons rien savoir, en raison des circonstances ordinaires de l'admission : abandon des nouveau-nés, dépôt des enfants pendant un séjour de la mère à l'hôpital.

Le nombre des diphtéries constatées après séjour suggère

une contagion sur place, pour laquelle il y a lieu de noter que l'état des lieux, l'encombrement de la nourricerie Billard, la pratique du balayage à sec induement conservée dans quelques locaux d'admission ou de passage, rendent compte de certains faits. Des recherches de porteurs de germes ont été entreprises, mais elles sont restées trop incomplètes pour qu'il y ait lieu d'en tenir compte.

En définitive, au point de vue étiologique, nous pouvons seulement faire des constatations actuellement banales sur le danger des agglomérations d'enfants, et sur l'abondance extrême du personnel qui est nécessaire dans les crèches.

CHAPITRE II

LOCALISATIONS & DIAGNOSTIC CLINIQUE

Chez le nouveau-né ou le nourrisson avant 6 ou 8 mois, c'est en présence d'un coryza ou de lésions cutanées qu'il y a lieu de penser à la diphtérie. Le coryza est l'accident le mieux décrit et nous serions tenté de dire qu'il est toujours présent. La plaie du sillon sus-auriculaire est presque pathognomonique. La diphtérie de l'ombilic encore suintant du nouveau-né paraît être souvent méconnue. La conjonctivite est déjà plus rare ; mais surtout l'angine pseudo-membraneuse et le croup, absolument exceptionnels, caractérisent une diphtérie de grande extension, généralement mortelle.

Chez le nourrisson de plus de 7 mois au contraire, l'aspect clinique est celui de la diphtérie angineuse et croupale, accessoirement nasale, du jeune enfant.

CORYZA DIPHTÉRIQUE

La rhinite a une importance de premier ordre dans la diphtérie à tout âge, et spécialement chez les nourrissons. Les travaux nombreux dont elle a été le sujet, les descriptions à symptômes surabondants des traités classiques, nous permettent d'être brefs. D'ailleurs c'est dans les observations III et XII seulement que nous trouvons quelques signes de cette rhinite diphtérique grave, avec jetage sanguinolent, que Trousseau considérait comme une complication propre à la diphtérie maligne. Dans tous les autres cas les symptômes sont ceux d'un coryza bénin : occlusion nasale entraînant quelque gêne de la respiration et de la succion, gêne d'autant plus marquée que l'enfant est plus jeune ; écoulement minime en général d'un liquide mucopurulent ou purulent franc ; ce qui est spécial, c'est que souvent l'écoulement est unilatéral, ou plus marqué d'un côté, et qu'il se forme rapidement une érosion sous-narinaire en croissant, qui peut empiéter plus ou moins sur la lèvre supérieure. Nous n'avons jamais constaté d'adénopathies sous-angulo-maxillaires notables, et jamais d'expulsion de fausses membranes ou de moule fibrineux.

Tel est l'aspect du coryza diphtérique aigu, que nous avons traité dès son apparition. Mais, pour la plupart des auteurs, il peut passer à l'état chronique. *Conradi* (1913) a observé l'exis-

tence de bacilles diphtériques avirulents dans la sécrétion nasale de plusieurs enfants athrepsiques ; *Waetzoldt* (1917) a décelé, dans des cas de diphtérie nasale isolée, la persistance du bacille pendant plus de 2 mois, par ensemencement du nez ou de la gorge. *J. D. Rolleston* (1917) considère que la chronicité est un des traits caractéristiques de la diphtérie nasale isolée. Et nous aurons à revenir sur ces faits à propos de l'immunité du nourrisson. Mais nous n'avons jamais observé nettement de cas semblables : dans l'observation VII, un coryza séreux, vraisemblablement non diphtérique, se transforme en coryza purulent diphtérique, et aussitôt apparaît une autre localisation ; dans l'observation IV, où le coryza était chronique, existaient également des lésions cutanées ; dans l'observation IX, de coryza isolé, où l'on pourrait suspecter la présence de quelques bacilles diphtériques vrais, la guérison clinique a été rapide et spontanée, et dans le seul cas de coryza durable (observation X) tous les caractères bactériologiques se rapportent au bacille d'Hoffmann.

Le rôle primordial de la rhinite dans la dissémination du bacille diphtérique est une notion bien établie. Sans remonter jusqu'à la célèbre polémique entre Bretonneau et Trousseau (Cf. thèse *Fasseuilles*) signalons qu'en 1909, à propos d'une observation d'adénoïdite diphtérique présentée à la Société de Pédiatrie (le 16 novembre), MM. *Marfan*, *Netter*, *Tollemier* déclarent que très souvent le rhino-pharynx doit être la porte d'entrée de la diphtérie.

La pharyngite du cavum, origine probable du coryza dans les cas les plus fréquents, peut aussi se compliquer d'otite moyenne par association du bacille diphtérique à un microbe pyogène : telle est l'observation de *Spolverini* (1919) qui concerne un enfant de 30 jours, hypothrepsique et hérédosyphilitique. Mais ordinairement le bacille diphtérique est absent de la complication otitique (*Stangenberg*) : il s'agit alors d'une invasion de la caisse du tympan par le pneumocoque des crèches, seul, ou associé à divers microbes septiques, ou d'états spéciaux de l'oreille moyenne observés à l'autopsie des athrepsiques, décrits depuis longtemps (*Veillard*, 1890), et quelquefois oubliés depuis.

Le Diagnostic exige la culture du mucus nasal ; la preuve n'est pas toujours faite par le premier ensemencement, et il faut le renouveler sans tarder, tout en cherchant quelles autres causes peuvent expliquer le coryza.

Chez le nouveau-né le coryza peut être dû, paraît-il, à des infections diverses : on a décrit des cas à pneumocoques, à streptocoques, et des cas de coryza gonococcique, qui reconnaîtraient la même cause que la conjonctivite : la difficulté de caractériser le gonocoque hors de son habitat ordinaire oblige

à des réserves : de tels faits doivent être accompagnés de la preuve d'une infection par le même microbe des voies génitales de la mère et des conjonctives de l'enfant ; même quand il s'agissait d'enfants déposés à leur naissance, nous n'avons jamais observé de coryza dans les cas de conjonctivite gonococcique. Le coryza citrin, à staphylocoque doré, fut observé chez les nouveau-nés à la clinique Tarnier, de 1903 à 1905 (C. Jeannin, in th. *Hybord*) : il se compliquait parfois de galactophorite chez la mère.

Mais le plus souvent le coryza des nouveau-nés est un signe important d'hérédo-syphilis : fréquent, quelquefois signe isolé, en tous cas signe précoce (presque contemporain du pemphigus et de la splénomégalie), il se montre vers le 15^e. 25^e jour selon Troussseau et Lasègue (th. *Hybord*) ; il détermine une occlusion nasale très notable ; la sécrétion est séropurulente et forme des croûtes verdâtres qui noircissent fréquemment ; ce coryza finit par déterminer des fissures des narines qui s'amincissent, et, dans les formes tenaces, l'infection s'étend jusqu'aux os et détermine les déformations classiques de la cloison et de la racine du nez.

Le mucus et le pus de ces rhinites doivent toujours être ensemencés sur sérum coagulé. Rolleston avance que le bacille diphtérique trouve dans les lésions syphilitiques un *locus minoris resistentiæ*, mais les bacilles pseudo-diphtériques y pullulent aussi bien ; les observations de MM. Grenet et Lesné qui portent sur 7 bacilles pathogènes et 13 non pathogènes (pour le cobaye), présents dans les sécrétions de 16 coryzas non membraneux, montrent chez 5 hérédo-syphilitiques, 2 fois le bacille virulent, 2 fois des bacilles que nous pouvons considérer comme des bacilles d'Hoffmann et 2 fois des bacilles non virulents insuffisamment caractérisés : il n'y a donc pas de changement dans les proportions. D'ailleurs, hérédo-syphilis et diphtérie coexistent encore aujourd'hui parmi les nourrissons des Enfants-Assistés.

Chez les nourrissons âgés de quelques mois et qui présentent du coryza, la diphtérie sera toujours cherchée ; il peut d'ailleurs s'agir d'un coryza aigu banal, accidentel, ou d'un coryza symptomatique de ces rhinites à microbes spéciaux, méningocoque entre autres, qu'il y a toujours avantage à dépister. Nous signalerons le coryza morbilleux, bien que la rougeole soit très rare dans la première année. Mais on sait quel intérêt présente le traitement précoce des diphtéries associées. Enfin, parmi les rhinites chroniques, c'est la rhinite vestibulaire impétigineuse ou scrofuleuse qui, par ses lésions de l'orifice narinaire, peut éveiller l'idée de la diphtérie.

PLAIE SUS-AURICULAIRE DIPHTÉRIQUE

Les plus anciens auteurs semblent être seuls à mentionner cette curieuse lésion : *Trousseau* dans ses Cliniques (T. I. p. 468) décrit d'abord la diphtérie de la mère, qui serait bien utile comme preuve : mais *M. Sevestre* a plus tard considéré ce cas comme une streptococcie pure (Cf. *Grancher, Comby et Marfan* 1897). *Trousseau* décrit ensuite les localisations anormales des fausses membranes chez l'enfant âgé de 6 jours : après le bord alvéolaire de la mâchoire supérieure, « la peau excoriée présenta derrière l'oreille gauche une exsudation couenneuse, puis les excoriations produites par le forceps se prirent à leur tour ». Et il signale ensuite (p. 472) des faits analogues que *Samuel Bard*, de New-York, rapporte en 1771 : les plus jeunes enfants d'une famille atteinte, dit-il, « n'eurent point de gêne dans la respiration, mais ces symptômes furent remplacés par des ulcères très incommodes qui parurent derrière les oreilles », etc...

Or nous avons observé de tels accidents avec une fréquence vraiment remarquable, dès que la diphtérie a cessé d'être localisée à la cavité naso-pharyngée (7 cas, mais surtout obs. V, VI, VII, XII).

La lésion, qui est absolument indépendante de toute suppuration par le conduit auditif (Obs. VI), siège dans le sillon cutané entre le pavillon de l'oreille et le cuir chevelu, généralement à son extrémité supérieure. C'est d'abord une fissure minuscule, légèrement suintante, et sans inflammation périphérique (Obs. XII) ; puis une ulcération torpide, sans fausses membranes, se constitue de part et d'autre en feuillet de livre (Obs. IV) ; modifiée par les pansements, elle se cicatrice toujours avec lenteur.

Le bacille diphtérique s'y rencontre dès le début (Obs. XII) lorsque la peau fine commence à macérer sous un peu de liquide clair. Les bacilles pseudo-diphtériques y pullulent également plus tard (Obs. IV). Mais lorsque nous avons trouvé cette lésion en dehors de la diphtérie, il s'agissait toujours d'intertrigo périauriculaire plus ou moins étendu et durable, sans aucune tendance à l'ulcération (voir Obs. IX, XIV).

Cette localisation éveille pour nous l'idée de la diphtérie. Elle a peut-être un rapport spécial avec les conditions où vivent les enfants assistés, trop peu tenus dans les bras, mais longtemps couchés de biais sur leur oreiller, où le mucus nasal et les régurgitations laiteuses peuvent imprégner les replis cutanés : ce serait alors un exemple de l'envahissement dipht-

térique, tel que le comprenaient *Trousseau* et son maître (Cliniques de l'Hôtel-Dieu, t. I. p. 478) « de proche en proche il se fait ordinairement des parties superposées aux parties déclives ».

DIPHTÉRIE OMBILICALE

La diphtérie ombilicale semble inconnue des classiques français. *G. Siredey* (Paris 1877) paraît l'avoir observée. La seconde édition du *Traité des Maladies de l'Enfance* (1905) n'en fait aucune mention. *Touranjon* (Lyon 1910) en rapporte une incomplète et douteuse observation bordelaise de *Bitot* et *Petges*. Mais elle est peut-être moins rare dans certaines maternités étrangères. *F. Lonne* (1919) en rapporte un certain nombre de cas observés à Göttingue. *T. Schoenfelder*, de Chistiania (1920) énumère les cas publiés en Allemagne et en Norvège, et relate une épidémie locale. Ce travail a été analysé par *M. J. Comby* dans les Archives de Médecine des Enfants ; et bien que les renseignements bactériologiques précis manquent dans le texte original, nous avons pu nous assurer que l'auteur éliminait de sa description les cas d'ulcération ombilicale à *B. cutis communis*. Sur les 33 cas de l'épidémie, un seul enfant présentait de la diphtérie nasale et pharyngée, un autre de la diphtérie pénienne. Deux avaient du bacille diphtérique dans le nez, trois dans le nez et la gorge.

La diphtérie de l'ombilic est au contraire associée à d'autres localisations dans notre Observation III, sur laquelle semble calquée l'Observation II et dans l'Observation XIII.

Le cordon étant tombé du 4^e au 7^e jour, la petite plaie qui résulte de son élimination doit se cicatriser rapidement.

Dans un certain nombre de cas, le bourgeon charnu central reste suintant pendant plusieurs jours. Dans tous ces cas la culture nous a montré l'existence de bacilles non virulents que l'on peut rapporter au *Corynebacterium cutis*.

Dans d'autres cas, vers le 10^e jour de la vie, une lymphangite marquée, en nappe, décèle une infection plus sérieuse de l'ombilic. En le dépliant on trouve une ulcération assez profonde et d'aspect souvent gangreneux, avec des granulations grises et friables, une ou des phlyctènes périphériques, une exsudation séro-sanguinolente ou une fausse membrane grisâtre. Cependant cette plaie creuse ne perfore pas l'ombilic et ne s'accompagne pas de réaction péritonéale. Mais elle aboutit à la dissémination du bacille.

Tel est du moins l'aspect qu nous avons observé. La relation de *Schoenfelder* montre l'existence de cas bénins qui peu-

vent guérir spontanément, et d'omphalites purulentes ou pseudo-membraneuses, qui peuvent se prolonger 20 à 30 jours sans dissémination. Quant à l'étiologie de cette diphtérie cutanée précoce (dès le 1^{er} jour) l'auteur norvégien rapporte les résultats de *Broer*, qui trouve le bacille diphtérique dans les voies génitales de 7 accouchées sur 36 examinées à ce point de vue (1919).

Il semble que l'intérêt de cette localisation réside dans la difficulté de son diagnostic clinique : le plus souvent l'infection ombilicale est mixte, et nous avons toujours eu de grandes difficultés à obtenir des cultures pures dans les omphalites. Mais l'inflammation périombilicale peut être prise pour un érysipèle ; à tort, car l'érysipèle du nourrisson (et M. Marfan aime à le rappeler) est un érysipèle ambulatoire, comme l'érysipèle traumatique ou chirurgical : dans certains cas il ne cesse de progresser qu'après avoir envahi successivement toutes les régions cutanées. Et l'on a vu des érysipèles, associés à la diphtérie ombilicale, envahir le scrotum et les membres inférieurs (*Marie Snell, Looft*). Il nous semble probable que la rougeur périombilicale sans bourrelet, sans caractère migrateur, ait fait porter parfois un diagnostic insuffisant ou erroné.

AUTRES DIPHTÉRIES CUTANÉES

On a signalé d'autres diphtéries cutanées : le Professeur *Marfan*, dans ses *Leçons cliniques* (p. 205) mentionne le panari diphtérique et l'infection secondaire de l'impétigo et de l'ecthyma par le bacille de Loeffler. Plusieurs auteurs en rapportent des observations curieuses : *Reiche* (1914) a cultivé des bacilles recueillis sur les condylomes anaux de nourrissons hérédo-syphilitiques. Nous avons déjà signalé la diphtérie pénienne, qui se rencontre encore après circoncision (*J. A. Kolmer* 1912). La localisation au pourtour de la bouche a été aussi observée avec le coryza (*Rolleston* 1917).

Dans toutes ces observations, le contrôle bactériologique doit être particulièrement serré. Nous avons cherché le bacille diphtérique chez les nourrissons vivant en milieu épidémique, soit dans les plaies, soit dans les abcès miliaires et collections sous-cutanées de la pyodermite, soit dans le périonyxis à tendance suppurative, si fréquent dans les crèches : nous n'avons jamais constaté sa présence.

CONJONCTIVITE DIPHTÉRIQUE

Les observations que nous avons recueillies méritent à peine ce nom : II, conjonctivite légère à pus vert peu abondant, à bacilles non étudiés, chez un enfant atteint de diphtérie nasale ; XII, conjonctivite légère avec érosion cutanée de l'angle interne de l'œil, signe effacé d'une diphtérie extensive. Elles répondent à ce que les classiques nomment la forme catarrhale de la diphtérie conjonctivale, qui est en somme un premier stade de la conjonctivite pseudo-membraneuse ; *Morax* et *Elmassian* (cités par *M. Nicolle*, 1919) ont pu produire des fausses membranes conjonctivales, par instillation continue de toxine diphtérique ; mais il y a lieu de faire quelques réserves sur la véritable nature des formes graves dites interstitielles, à complications cornéennes, que *Dugast* (1905) attribue à des infections secondaires, et qu'il n'a pu reproduire expérimentalement avec la toxine diphtérique. En tout état de cause, les observations anciennes, comme celles de la diphtérie cutanée, soulèvent le problème de la véritable nature du bacille observé.

ANGINE PSEUDO-MEMBRANEUSE

Si la présence du bacille diphtérique dans l'arrière-gorge des nourrissons est très fréquente en milieu hospitalier, l'angine pseudo-membraneuse est tout à fait rare dans les 6 ou 7 premiers mois de la vie, au point que plusieurs auteurs en ont publié l'unique cas observé dans leur pratique : depuis 20 ans, et pour les nourrissons de moins de 5 mois, nous trouvons : *E. Mensi*, 1902 : 2 cas, à 1 mois et demi et 2 mois ; *J.-D. Rolleston*, 1910 et 1916 : angine à 5 mois ; *Amante et Pepa*, de Buenos-Ayres, 1914 : diphtérie nasale, conjonctivale et pharyngienne à 15 jours ; *Andrès F. Puyol*, de Montevideo, 1918 : coryza et angine à 12 jours ; *L. Goniondsky*, 1920, dans une épidémie de maternité : 2 cas de coryza et angine avec mort au 23^e et au 8^e jour ; 1 cas de coryza avec stomatite (plaques adhérentes de la voûte palatine). Tous ces cas ont été mortels.

Les anciens auteurs avaient observé ces faits : et *G. Siredey* en rapporte plusieurs observations personnelles ou antérieures, entre autres un cas de *Bretonneau* chez un enfant de 15 jours. Ce cas reste unique, et toutes les autres observations de *Bretonneau* ont trait à des sujets dont le plus jeune avait 8 mois. *Dewes*, de Philadelphie, contemporain de *Bretonneau*, *Billard*, *Bouchut* (in th. *Siredey*), *Scoutteten*, médecin belge qui

ouvrit la trachée de sa propre fille âgée de six semaines (*in Rolleston*, 1916) ont vu des nouveau-nés atteints au cours des épidémies considérables de cette époque.

Nous avons observé 3 fois les fausses membranes de la gorge à 30 jours (Obs. XII), à 2 mois (Obs. I), à 10 mois (Obs. VI). Jamais nous n'avons constaté de croup ; mais dans l'observation XII, une broncho-pneumonie à bacilles diphtériques a suivi de peu l'envahissement de la gorge.

Au point de vue clinique, cette localisation n'offre rien de particulier : sa rareté a été attribuée par *Rominger* (1919) à la structure particulière de l'amygdale chez le nouveau-né : elle est riche en tissu conjonctif, pauvre en cryptes et en vaisseaux, et, à cet âge, les angines quelconques sont également exceptionnelles.

Ce dernier fait est indéniable ; c'est pourquoi le diagnostic clinique se fait surtout avec des affections buccales. Le muguet, à touffes plus saillantes, plus blanches, plus molles, et faciles à enlever presque à l'égal des grumeaux de lait, occupe les parois de la bouche, et tout au plus une portion très restreinte du pharynx. Les ulcérations ptérygoïdiennes, observées chez les anthrepsiques par *Parrot*, peuvent présenter un enduit gris. Elles se reconnaissent à leur forme arrondie, au liséré rouge qui les borde, à leur siège latéral en avant et au-dessus des piliers antérieurs du voile ; elles peuvent coexister avec une petite ulcération médiane qui se fait aux dépens des inclusions épidermiques du raphé palatin. Enfin diverses ulcérations des athrepsiques (à la muqueuse des joues, au frein de la langue) peuvent se recouvrir d'une fausse membrane d'aspect putride. Elles ne semblent guère prêter à l'erreur, cependant *Bretonneau* et *Trousseau*, pour expliquer des cas analogues, ont insisté sur la diphtérie buccale, variété bien spéciale qui aurait eu « tendance à rester localisée dans le même point ». Nous savons qu'il peut s'agir dans ces cas de la stomatite appelée ulcéreuse en 1859 par *Bergeron*, qui l'observait chez les jeunes soldats, et depuis nommée ulcéro ou sphacélo-membraneuse.

Ces diagnostics sont faciles. C'est pourquoi la constatation d'une angine à fausses membranes, associée le plus souvent à un coryza, entraîne, chez le nourrisson comme chez l'adulte, la sérothérapie immédiate.

ÉVOLUTION, COMPLICATIONS & TRAITEMENT

Les statistiques générales présentées ci-dessus ont montré quelle est la gravité de la diphtérie chez le nouveau-né et le nourrisson, et quels sont les facteurs principaux de la mortalité : elles opposent au coryza isolé, souvent bénin, les diphtéries généralisées, ou toxiques, ou compliquées de broncho-pneumonie. L'évolution des cas observés parmi les Enfants-Assistés présente la même mortalité globale ; mais il y a lieu de faire quelques distinctions.

Contrairement à ce qu'il s'est passé dans l'épidémie relatée par le P^r Brindeau, où le coryza des nouveau-nés a été mortel 8 fois sur 9 (par broncho-pneumonie), nous rappellerons d'abord qu'un certain nombre de coryzas diphtériques, immédiatement traités, ont guéri sans incident et que, même après extension cutanée, la diphtérie a pu guérir très rapidement et sans complication (Observation V) ; ce doit être la règle chez les enfants non tarés quand la diphtérie est traitée précocement. Il y a même lieu de croire que le coryza peut guérir de lui-même, et que la diphtérie cutanée peut évoluer assez lentement : dans l'observation IV, l'étendue et la profondeur des ulcérations auriculaires, la lenteur de leur cicatrisation, le mélange (souvent constaté à la fin des atteintes diphtériques), de bacilles de diverses sortes, sont des arguments en faveur de localisations déjà anciennes.

Il en résulte que, dans un grand nombre de cas, ces nourrissons passent à l'état de porteurs de germes, convalescents de diphtérie clandestine. Déjà Jenner, en 1861, signalait nettement cette conséquence possible : « Après quelques jours, dit-il, la maladie s'atténue, et vous restez dans le doute sur sa véritable nature ; ou quelque autre membre de la famille en est atteint, ou elle s'étend au larynx, et le diagnostic devient facile ». En revanche, il y a des raisons de penser que ce coryza bénin, agent de dissémination du germe, est en même temps facteur d'immunité pour celui qui en est atteint.

A ces cas bénins s'opposent les cas de gravité exceptionnelle, où la diphtérie est maligne et rapidement mortelle par son extension. L'observation XII en est un exemple, avec sa broncho-pneumonie pseudo-lobaire à bacilles diphtériques.

Dans les observations II et III, la mort est survenue entre le 10^e et le 20^e jour de la maladie. Dans l'un de ces cas, où le traitement avait été tardif, la mort soudaine apparaît liée au

syndrome secondaire de la diphtérie maligne, dont l'expression clinique nous a échappé. Nous n'avons observé que la pâleur, trop aisément rapportée à des troubles digestifs concomitants. Dans l'autre cas, la mort est due à une broncho-pneumonie à foyers disséminés. Mais, 4 jours avant le décès et une semaine après le début du coryza diphtérique, on avait constaté le reflux par le nez du lait donné en biberon. On peut se demander s'il y a eu véritable paralysie du voile, ou si, comme il est fréquent chez les tout jeunes enfants, le lait a été rejeté à la fois par la bouche et le nez. Mais de ce cas nous pouvons rapprocher une observation publiée par *Bourquard* (1920) : chez un nourrisson de 9 mois, après 4 jours de coryza séro-sanguinolent, est survenue une paralysie du voile, et l'enfant est morte 3 jours après. L'auteur, à propos de plusieurs de ces « paralysies très précoces graves », rappelle les opinions des différents auteurs touchant leur pathogénie.

Quoi qu'il en soit, lorsque ces diphtéries, bénignes ou graves, sont observées, elles comportent, comme chez l'adulte, un minimum de signes généraux. La fièvre manque dans les formes non compliquées : lorsqu'elle apparaît, elle semble surtout en rapport avec des infections surajoutées (diphtérie de l'ombilic) : il est de règle, dans les cas plus graves (observation XII) que la température s'élève, seulement lorsqu'apparaît la broncho-pneumonie terminale. L'état des fonctions digestives et la courbe du poids sont sans rapport étroit avec l'atteinte diphtérique ; cependant le coryza intense et l'angine troublent la succion. Ce qui est le plus remarqué, c'est l'abattement et la pâleur du petit malade. Ces symptômes sont d'intensité très variable, mais leur amélioration rapide par le sérum les fait mieux saisir que l'hépatomégalie ou la faiblesse du pouls. Nous signalons pour mémoire que *Nassau* (1919) a observé dans le coryza diphtérique une prédisposition aux hémorrhagies, non seulement locales, mais aux hématuries par exemple, qu'il observe dans 84 o/o des cas, et même longtemps après l'arrêt de l'écoulement purulent.

Tels sont, dans leurs types les plus simples, les caractères évolutifs des diphtéries bénignes et graves du nourrisson. Mais dans la plupart de nos observations, l'enfant, amélioré ou guéri par la sérothérapie, a succombé quelques semaines après à des infections diverses (adénophlegmon, érysipèle, broncho-pneumonie après otite, état cholériforme), aggravées par l'hérédosyphilis ou la débilité congénitale, états toujours fréquents à l'hospice des Enfants-Assistés.

Le traitement par le sérum anti-diphtérique a été institué à des doses plutôt fortes pour le poids des malades : 50 centimètres cubes en général, en 3 à 5 jours. Les effets en ont été rapides, surtout lorsqu'une partie du sérum a été injectée dans

les muscles. La gorge s'est toujours aussitôt détergée, et le coryza s'est arrêté : les instillations nasales ne semblent pas modifier les symptômes d'obstruction. La cicatrisation des plaies sus-auriculaires a tardé quelque peu : il est indiqué d'isoler les surfaces ulcérées dans des pansements variés : soit à la vaseline-lanoline (ââ, parties égales) stérilisée, soit au sérum liquide, ou en poudre, soit au peroxyde de zinc, etc. L'usage était établi de toucher au nitrate d'argent à 1 p. 50 toutes les érosions suintantes : ce suintement, une à deux heures après le badigeonnage, nous a généralement fourni des cultures de bacilles diphtériques, ou de pseudo-diphtériques.

Les accidents sériques ont été négligeables, ce qui concorde avec les statistiques publiées par le Professeur *Marfan* (1909) pour qui « la fréquence des accidents séro-toxiques augmente avec l'âge ».

L'isolement a été réalisé dans la mesure du possible. Un enfant (observation V) a été envoyé en agence de province après guérison clinique d'une diphtérie bénigne, peut-être sans précautions suffisantes. Un autre (observation IV) a été repris par sa mère avant guérison complète. Il semble que le risque était plus grand en milieu hospitalier pour eux, que pour les autres dans les conditions ordinaires.

En terminant ce chapitre, nous pouvons nous demander ce qu'il advient des diphtéries méconnues et non traitées du nez et de la peau : leur évolution chronique est une source de contagion insoupçonnée ; et si, peut-être, elles tendent à immuniser le sujet, qui en est atteint, il est également probable qu'elles le débilitent ; elles peuvent être une cause de mort méconnue, car l'autopsie ne révèle rien de spécial, que les altérations d'une toxi-infection.

Il est donc nécessaire de faire une étude bactériologique sérieuse, pour tout coryza du nourrisson. L'absence de cette recherche systématique explique la variabilité des statistiques et les assertions concernant la rareté de la diphtérie dans le premier âge.

CHAPITRE IV

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Les observations présentées comportent une étude bactériologique (sauf les Observations II et XI). La succession rapide des cas cliniques, la nécessité de fournir rapidement une réponse valable pour le traitement nous ont empêché parfois de dresser un tableau complet des caractères de chaque microbe qui pouvait être isolé : en effet, lesensemencements dans les cas de coryza ou de plaies cutanées, donnaient rarement des aspects de culture aussi nets que peut en donner le prélèvement dans une gorge : il fallut d'abord régler, d'après les indications données par M. L. Martin, la technique de l'ensemencement : obtenir par cette méthode, dès le premier jour, un certain nombre de colonies isolées ; les examiner, écarter les microbes associés, choisir parmi les souches de bacilles diphtérimorphes. Dans certains cas, ces difficultés préliminaires ont occupé un temps assez long. Nous entreprenons, d'ailleurs, cette étude, aidés par les travaux récents et précis qui ont enfin donné aux bactériologistes une idée claire des rapports entre le diphtérique vrai et les bacilles qui lui ressemblent (*Société de biologie* 1918. — *Journal médical français*, 1920. — *Bulletin médical*, 1921.)

Nous avions à nous occuper de trois espèces, variétés ou races que l'on rassemble sous le terme de *Corynebacterium*, savoir : le B. diphtérique vrai (*C. Diphtheriae*, Loeffler). Le B. Diphtérimorphe du pharynx (*B. Pseudodiphtérique* de Hoffmann, B. en Navette de Barbier, B. en Grain d'orge de L. Martin, *Corynebacterium commune*). Le B. Diphtérimorphe de la peau (*Bacillus cutis communis* de Ch. Nicolle, *Corynebacterium cutis*, dont le bacille de la conjonctive, *C. Xerosis*, est probablement une variété).

En ce qui concerne le diagnostic du bacille de Loeffler et du bacille d'Hoffmann, nous n'avons éprouvé aucune difficulté. Les caractères morphologiques des deux bacilles, la décoloration par l'alcool après le Gram, facile pour le B. de Loeffler, impossible pour le B. d'Hoffmann, s'observent aisément. Les cultures présentent aussi des différences notables décrites très tôt, et passées dans la pratique courante depuis quelques années.

La fermentation des sucres est un premier caractère sur lequel L. Martin a insisté en 1898 à propos de la production de la toxine diphtérique. Mais au lieu de la chercher en bouil-

lon sucré, il est commode d'employer un milieu solide, spécial ou d'usage courant : nous avons employé la gélose-ascite sucrée tournesolée qui sert dans tous les laboratoires. Le B. Diphtérique y pousse en 24 heures avec une abondance remarquable et déjà le virage est net : il se continue les jours suivants. Le B. d'Hoffmann peut produire un virage léger et transitoire, mais la couleur violette du milieu ne disparaît pas complètement, et en 48 heures, la coloration bleue est intense et définitive.

La culture du B. Diphtérique en milieu privé d'air a été faite dès 1888 (*Roux et Yersin*). Elle est devenue pratique entre les mains de MM. L. Martin et G. Loiseau qui ont utilisé la gélose profonde glucosée de Veillon (simple ou tournesolée). Cette épreuve est certainement la meilleure pour différencier les deux bacilles. Il y a un contraste absolu entre la culture profonde disséminée du B. diphtérique et la culture localisée à la surface et dans le centimètre superficiel que donne en 24 heures le bacille d'Hoffmann.

Quant à la recherche des corpuscules polaires d'Ernst-Neisser, ou des granulations que présentent les B. diphtériques longs et moyens, on en a beaucoup parlé depuis la guerre, peut-être parce que le laboratoire et la clinique avaient été trop séparés pendant cette période : pour réduire à leur juste proportion ces faits, et pour trouver les éléments d'un diagnostic précis et rapide des angines, ne suffit-il pas de lire la description des B. diphtériques longs, moyens et courts faite en 1902 par MM. Deguy et Weill, et surtout, dans la préface du même volume, quelques pages de la plume de notre maître : leur vigueur, leur clarté concise et ironique sont encore actuelles.

En ce qui concerne au contraire le diagnostic du bacille de Loeffler et du bacille de Nicolle, *Corynebacterium cutis*, les caractères ci-dessus énumérés ne suffisent pas.

Ce *Corynebacterium cutis* est extrêmement répandu (*Ch. Nicolle*, th. Paris 1893). Il habite les profondeurs de la peau (et lorsque l'aiguille à ponction veineuse embroche une glande sudoripare, il cultive parfois dans le ballon d'hémoculture). Il se trouve également dans les pustules et les plaies des téguements, sur les muqueuses conjonctivale et nasale, dans le liquide de certaines vulvites.

Ch. Nicolle décrit ses aspects de cocco-bacille, de bacille allongé, isolé, à bouts arrondis, de strepto-bacille ; il insiste sur son polymorphisme : dans quelques cas nous avons été incapable de le distinguer sur lame du bacille diphtérique ; souvent il est plus épais, souvent en massue.

Le C. Cutis se décolore aisément après Gram, tout au moins en partie ; il présente souvent des granulations et des corpus-

cules polaires; ces caractères pseudo-diphtériques peuvent embarrasser, lorsqu'après une coloration de Gram intense, on a fait agir l'alcool pendant $\frac{1}{4}$ d'heure.

Le *C. Cutis* pousse assez vite sur sérum coagulé, donnant, il est vrai, des colonies plutôt plates et luisantes que rondes et sèches (Cf. caractères donnés par *Costa, Troisier et Dauvergne*, 1918); il donne généralement en bouillon un voile, puis un dépôt glaireux, non finement granuleux. L'étude de la fermentation des sucres n'est d'aucun secours; le *C. Cutis* attaque non seulement le glucose, mais encore, et plus fortement le saccharose; or si le *B. de Loeffler* fermente souvent le glucose seul, certains échantillons de diphtérique vrai attaquent aussi le saccharose (*L. Martin*). En plusieurs circonstances, nous avons eu des virages au rouge pour les deux milieux (I. B. de la gorge; III et IV, B. du nez et de l'oreille). Or, certains de ces bacilles étaient des diphtériques: cette épreuve ne suffisait donc pas à assurer le diagnostic, dans les conditions où nous nous étions placés.

La pratique des ensemencements en gélose profonde glucosée de Veillon fut plus utile: il y a généralement une différence notable entre la culture abondante en profondeur du *C. diphtheriae* et la culture en surface du *C. cutis*. Cependant ce dernier microbe donne quelquefois des cultures rares et grêles en profondeur, d'après un auteur récent (*Besson*); nous aurons à revenir sur des faits de ce genre. Inversement, dans l'observation XIII, les bacilles recueillis à l'ombilic, ensemencés trop tôt en Veillon, ne furent trouvés en profondeur qu'en tout petit nombre, avec des colonies staphylococciques: leur forme, l'aspect des cultures sur sérum aurait fait penser à *C. cutis*: l'inoculation à un cobaye neuf et à un cobaye sérum prouva qu'il s'agissait de bacilles diphtériques.

En fait, le véritable moyen de diagnostic est la culture sur pomme de terre (*Ch. Nicolle*) et surtout sur pomme de terre glycinée: seul des trois bacilles diphtérimorphes, le *C. cutis* donne une culture rapide, qui en 48 heures à 3 jours, couvre le milieu d'une mousse parfois brunâtre.

Pour établir indiscutablement la présence du *B. diphtérique* au niveau des plaies cutanées, nous avons pratiqué dans tous les cas l'inoculation au cobaye.

Le bacille diphtérique est le plus souvent défini par son pouvoir pathogène pour le cobaye: cette propriété est due à la toxicité, et non à la virulence du germe, qui reste cantonné au lieu d'inoculation et peut disparaître assez vite de l'organisme. Pour cette raison, les résultats sont plus nets lorsqu'on injecte des bouillons de culture un peu vieillis: on a cependant proposé d'inoculer une émulsion de la cul-

ture microbienne sur sérum ; l'avantage serait de recueillir tout ce qui a pu pousser dans le tube, mais les résultats sont beaucoup moins rapides et moins nets, les lésions locales septiques prédominent souvent et gênent l'interprétation de l'expérience. La culture en bouillon peut être plus ou moins toxique, selon son âge et son degré d'acidité : nous avons obtenu des résultats probants avec des cultures d'âge très divers et d'acidité non contrôlée, et avec des cultures filtrées sur bougie.

De ces résultats, le plus souvent observé est la mort du cobaye en moins de 48 heures : l'autopsie montre alors des lésions tout à fait caractéristiques ; quelques-unes d'entre elles sont bien connues (œdème gélatiniforme étendu, hyperhémie de plusieurs organes et spécialement des surrénales, pleurésies séro-fibrineuses ou hémorrhagiques). Mais on ne mentionne jamais cette dilatation cardiaque, ces coagulations étendues, ces aspects d'infarctus du myocarde, que présentent les cobayes des observations III, V, XII, XIII. Or ces lésions précoces ressemblent assez à ce qui se produit chez l'homme au cours du syndrome secondaire de la diphtérie maligne. L'analogie paraît encore soulignée par les résultats de l'expérimentation sur un cœur d'animal isolé, et soumis à l'irrigation par le sérum de Locke additionné de toxine diphtérique : dans ces expériences (faites sur des cœurs de lapin), la toxine agit comme un paralysant de la fibre cardiaque et produit l'arrêt brusque ou la dilatation du cœur (*Chevalier et Clerc, 1909*).

Dans un autre groupe de faits, les lésions restent locales, mais sont très caractéristiques : il se produit une escarre dure, assez mince, de teinte brune, puis noire, et de surface irrégulière, dont l'aspect est typique après 8, 5, 4 jours (obs. III, V, VIII). Une plaie jambonnée résulte de la chute de cette escarre : la région atteinte reste en général privée de poils. Ces lésions ont été particulièrement décrites par MM. M. Nicolle et Loiseau (1911).

Il reste des faits soumis à la discussion ; et tout d'abord (Observation VIII) ces deux cas où l'inoculation de la même souche a déterminé immédiatement un œdème fugace, et, tardivement (24^e et 18^e jour) une cachexie mortelle : dans un cas l'autopsie montra une coagulation intra-cardiaque et des apoplexies sous-pleurales ; dans l'autre cas, on avait observé des troubles moteurs du train postérieur et des irrégularités respiratoires : la seule lésion constatée fut une distension vésicale considérable. Il est difficile de ne pas songer à des accidents toxiques de myocardite ou de paralysie. Mais la preuve n'en est pas faite et la réserve est nécessaire.

Dans trois cas, l'inoculation a été suivie d'un œdème notable et persistant. Dans l'observation III, la souche provenant

de l'ombilic avait produit une escarre. Mais il y avait association staphylococcique : l'inoculation d'une culture filtrée produisit un œdème. Dans l'observation IV-O D, l'œdème et l'amaigrissement de l'animal sont les seules preuves que nous ayons de la présence du bacille diphtérique chez ce malade : nous nous reprochons de n'avoir pas fait ensuite l'épreuve de Spronck (dont la valeur réelle a été discutée (*Besson*)). Dans l'observation VI, la culture provenant de la gorge (avec association staphylococcique) a donné des résultats expérimentaux moins nets que la culture provenant de la plaie sus-auriculaire.

Dans les observations XII et XIII, nous avons inoculé deux cobayes, l'un neuf, l'autre soumis à une injection préalable de sérum, afin d'éliminer de la preuve l'action possible des associations microbiennes.

Enfin, l'observation I concerne un porteur de germes après une diphtérie non douteuse : le bacille virait les sucres et poussait en profondeur Veillon. L'inoculation a été faite à deux reprises sans résultats. Une récupération du pouvoir pathogène, possible dans des limites assez étendues, ne se ferait plus lorsque le germe, inoculé à forte dose au cobaye, ne lui donne même plus d'œdème (*Roux et Yersin*). Cette observation aurait requis une étude d'une rigueur expérimentale que nous n'avons pas atteinte. Par ailleurs, les méthodes d'agglutination donnent des résultats complexes, et en fait inutilisables (*P. Durand, 1918*).

L'inoculation au cobaye a été pratiquée dans les mêmes conditions pour certains pseudo-diphtériques. Le bacille d'Hoffmann a paru dénué de tout pouvoir pathogène (Obs. IV, O. G., VIII-a, XI). Les bacilles des observations IV nez, et IX, dénués de pouvoir pathogène auraient laissé des doutes sur leur véritable nature sans l'épreuve de la culture sur pomme de terre, qui fut faite tardivement sur le conseil de M. L. Martin. Dans l'observation IV, l'enfant observé un certain temps après le début de sa maladie, a fourni tous les types de B diphtérimorphes. Dans l'observation IX, il s'agissait d'une enfant cliniquement suspecte de diphtérie nasale, et qui guérit en quelques jours, sans traitement.

De l'ensemble de ces faits, il résulte que le contrôle bactériologique de la diphtérie nasale ou cutanée doit identifier non seulement le B. de Loeffler et le B. d'Hoffmann, mais aussi le B. de Ch. Nicolle.

IMMUNITÉ du NOURRISSON VIS-A-VIS de la DIPHTÉRIE

Observant chez les nouveau-nés et les nourrissons une épidémie durable de diphtérie, nous devions être surpris que les observations en eussent été si rares en somme. Pour une part, cela s'expliquait si l'on tenait compte des coryzas bénins et des accidents de siège anormal, qui pouvaient avoir passé inaperçus. Mais surtout on les expliquait par diverses théories sur l'immunité du nourrisson, qu'il nous reste à examiner et à confronter avec les faits.

On a d'abord parlé d'immunité locale.

L'angine diphtérique, ainsi que toutes les autres angines aiguës, serait très rare chez le nouveau-né, parce que l'amygdale a une structure particulière ; à cet âge, elle est riche en tissu conjonctif, pauvre en cryptes et en vaisseaux : c'est l'opinion de *Rominger* (1919) à laquelle *von Groer* oppose la théorie « émise il y a quelques années par *Kattowitz* (?) sur l'énorme importance pratique de l'immunité diphtérique passive, naturelle aux nouveau-nés ». D'autres font jouer un rôle à la flore buccale ; pour d'autres la lactation préserve des traumatismes la muqueuse du fond de la bouche.

Le coryza diphtérique, manifestation la plus fréquente et la moins grave, a donné lieu à des théories nombreuses. Mensi ferait intervenir une hyperhémie de la muqueuse nasale dans la première enfance (d'après *Burnet*), d'autres incriminent le fait que le nouveau-né respire exclusivement par le nez. Cependant les germes sont rares à peu de distance de l'orifice narinair ; soit par action bactéricide du mucus (*Wurtz* et *Lermoyez*), soit par effet de la mucine (*Arloing*), ou des cils vibratiles et des leucocytes (Cf. *Bezançon*, *Précis*).

Les faits expérimentaux se complètent l'un l'autre. *De Stella* (1903) a frotté les muqueuses du cobaye avec des cultures de bacille diphtérique ; résultats bénins pour le nez, mortels pour les autres muqueuses. Les cobayes survivants résistent à 4 fois la dose mortelle de toxine diphtérique : il y aurait auto-immunisation par le coryza. *Etienne Burnet* (1909) expérimenta sur des chimpanzés : « Le seul qui ait présenté des lésions graves, dit l'auteur, a été inoculé par friction douce avec un lambeau de fausse membrane dans la fosse nasale jusqu'à une profondeur de 3-4 cm., c'est-à-dire assez près du pharynx. L'inoculation intra-nasale a réalisé expérimentalement, chez ce chimpanzé, ce qui se produit spontanément

dans beaucoup de diphtéries humaines... Il y a eu dans le nez des bacilles en abondance, mais pas de lésion. La lésion pharyngée s'étendait sur la face postérieure ou supérieure du voile, débordait en avant vers la bouche sur les côtés de la luette, et se prolongeait en arrière sur les sillons qui bordent la racine de la langue. Elle engainait l'épiglotte et la glotte, pénétrait dans le larynx... atteignant l'orifice supérieur de la trachée qu'elle ne dépassait pas. Dans le lobe supérieur du poumon droit il y avait un bloc pneumonique d'où l'on cultiva le bacille diphtérique... ». Bien semblable est la propagation descendante de la diphtérie chez le nourrisson (observation XII).

Avec l'immunité locale, on a évalué l'immunité générale, discuté son origine, sa durée, sa solidité.

Cette immunité vis-à-vis de la diphtérie serait du même ordre que celle qui est observée vis-à-vis des principales maladies contagieuses et en particulier des fièvres éruptives : variole, rougeole par exemple. Elle se perdrait après quelques mois ; elle ferait défaut chez certains enfants débiles parmi lesquels ont été recueillies les observations de diphtérie du nourrisson. Dans de telles conditions les avis diffèrent sur la conduite à tenir lorsqu'une nourrice contracte la diphtérie ; Le Dr Variot (p. 856 de son traité) aime mieux suspendre l'allaitement que de faire au nourrisson une injection préventive de sérum, par crainte des accidents sériques. Il y a lieu d'ajouter que, pour un certain nombre de médecins, la protection du premier âge résulte surtout de l'isolement relatif des nourrissons ; elle cesse dans les crèches et hôpitaux.

Mais ces données générales ont été précisées par l'emploi de la réaction de Schick ; on sait que les Américains, persuadés de la valeur absolue de cette réaction, l'utilisent pour vérifier les résultats de l'immunisation antidiphtérique par un mélange de toxine et antitoxine ; et qu'ils font cette expérimentation en grand, espérant préserver de la diphtérie la population scolaire tout entière des grandes villes de l'Est.

Parmi les résultats les plus récents, voici ceux que nous donne, en septembre 1921, A. Zingher, l'un des promoteurs du mouvement.

Chez les nourrissons de moins de 6 mois, le Schick est négatif dans 85 à 90 o/o des cas.

Avant 3 mois, il s'agit d'immunité d'origine maternelle presque toujours. Les enfants de cet âge qui ne sont pas immuns ne développent pas d'immunité active après injections de toxine antitoxine.

Entre 3 et 6 mois, les enfants sont généralement immunisés par voie maternelle. La toxine-antitoxine peut être employée, mais elle n'est pas aussi efficace que dans les époques sui-

vantes. Une réaction de Schick négative ne peut pas être considérée comme indiquant une immunité permanente.

Chez les enfants entre 6 mois et 2 ans, la réaction de Schick est rarement négative. Elle est toujours susceptible de changer de sens par perte de l'immunité d'origine maternelle. C'est probablement la période de la vie où il est le plus important d'injecter la toxine-antitoxine.

Dans une même famille, les réactions se trouvent être de même signe le plus souvent, entre la mère et son nourrisson, entre les frères et sœurs. Si les réactions sont de signe différent, c'est le plus jeune enfant qui a la réaction positive (à l'exception des nourrissons).

A l'âge scolaire, les enfants des classes aisées donnent un pourcentage beaucoup plus grand de R. S. positives que ceux des classes les plus pauvres qui vivent dans les quartiers populeux (à l'exception des enfants des races de couleur). Ce fait est attribué à la fréquence plus grande chez les pauvres des atteintes précoces de la diphtérie, qu'elle soit reconnue ou négligée.

L'auteur conclut que l'immunité naturelle est une combinaison de plusieurs facteurs, desquels l'immunisation par contact semble être le principal.

Plus récemment encore (26 novembre 1921), *Mario Flaminio* confronte avec ses résultats personnels, dans 550 cas, deux statistiques anciennes de *Schick* et *Magyar* (1912) et de *W.-H. Park, Zingher et Sereta* (1914). Mais surtout il établit par les chiffres ci-dessous qu'il n'y a pas de rapport entre la réaction de la mère, ou de la nourrice, et la réaction de l'enfant.

Mères	Nourrissons (lactanti)	Nourrices	Nourrissons
60 R +	4 R +	50 R +	5 R +
	56 R —		45 R —
130 R —	38 R +	100 R —	23 R +
	92 R —		77 R —

Sur ce point l'auteur est donc en complet désaccord avec les Américains; ses chiffres infirment la théorie d'une immunité d'origine maternelle, héréditaire ou transmise avec le lait.

Nous avons pratiqué des réactions de Schick sur les nourrissons des Enfants-Assistés, en même temps que sur les enfants d'un âge plus avancé. Durant cette période, nous avons observé deux faits cliniques surprenants; il est donc nécessaire d'exposer la technique adoptée.

Dans les nourriceries nous avons fait l'intra-dermo réaction

à la toxine diphtérique par petites séries, selon le mouvement des entrées et des départs. La dose injectée est de $\frac{2}{10}$ de cc. d'une dilution au 1/50 de la toxine de l'institut Pasteur ; pratiquement elle se mesure au diamètre de la papule intra-dermique décolorée, et parfois il nous a paru que celle-ci se produisait et s'étendait aux dimensions voulues (diamètre d'une lentille) pour une dose inférieure à $\frac{2}{10}$ de cc. de liquide injecté. Dans quelques autres cas, il nous a paru difficile d'éviter l'injection d'une partie de la dose dans l'hypoderme, où, selon W.-H. Park, elle reste sans effet visible. Nous n'avons pas pratiqué dans toutes les séries l'injection témoin de toxine chauffée : car les résultats, chez les nourrissons, se lisent aisément ; ces résultats ont été consignés immédiatement après l'examen, qui se fait le 2^e, puis le 3^e ou 4^e jour. Les conditions étaient telles, en un mot, que nous croyons pouvoir éliminer l'erreur de fait.

La régularité des techniques nous est encore prouvée par l'ensemble des résultats d'un mois : 24 réactions positives et 64 réactions négatives chez 88 nourrissons de moins d'un an.

Détaillons les résultats de deux séries :

Le 1-3 septembre, nous avons obtenu :

14 réactions négatives (8 enfants de 7 à 30 jours, 5 de 1 à 4 mois, 1 de 8 mois) ;

2 réactions faiblement positives à 17 et 30 jours ;

2 réactions fortement positives à 14 jours et 3 mois.

Le 13-15 septembre, nous avons obtenu :

10 réactions négatives (8 enfants de 13 à 20 jours, 2 enfants de 1 à 4 mois) ;

1 réaction faiblement positive à 1 mois et demi ;

1 réaction fortement positive à 14 jours.

Or, dans ces deux séries, parmi les enfants à Schick négatif se trouvaient : 1^o S. Marguerite (Obs. XII) qui, 10 jours après contractait une diphtérie extensive mortelle ;

2^o G. Roger (Obs. XIII) qui mourait huit jours après, présentant les signes d'une diphtérie ombilicale.

On devait en conclure que la réaction de Schick ne pouvait pas suffire à la prophylaxie de la diphtérie dans les crèches, et qu'il était dangereux de se borner à injecter préventivement les nourrissons à Schick positif seuls, puisque les autres pouvaient recueillir le germe introduit accidentellement dans le service. Nous étions tout disposé à admettre que, dans l'intervalle entre l'épreuve de Schick et la contagion diphtérique, une infection débilitante (Obs. XII : diarrhée cholériforme) ou les progrès de la dénutrition (Obs. XIII) avaient privé ces enfants de la fonction ou substance antitoxique et avaient pu changer le sens de la réaction. Mais, tout au moins chez le nourrisson et en ce qui concerne l'immunité naturelle, la

réaction de Schick ne fournissait pas un indice stable. Nous nous demandions si les choses se passaient de même chez le grand enfant, s'il était légitime de vouloir consigner à longue échéance sur un carnet scolaire l'état réfractaire ; si l'atteinte d'une rougeole, par exemple, n'allait pas changer le sens de la réaction : en pareil cas, des porteurs de germe — et il y en a beaucoup — pourraient être brusquement sujets à l'intoxication diphtérique, quel que fût antérieurement le sens de leur réaction.

Peu de temps après, nous avons eu connaissance d'une discussion récente entre deux médecins américains, à propos de faits analogues. *S.-A. Blauner*, médecin d'un orphelinat où les arrivants sont isolés et observés trois semaines, où tous les pensionnaires sont l'objet d'un ensemencement de la gorge au moins une fois par an, vit cependant survenir chez trois, puis huit enfants d'un même dortoir, des angines diphtériques légères, à bacille pathogène, guéries par le sérum. Ces enfants avaient de 2 à 5 ans. Tous ces enfants avaient subi, à plusieurs reprises, la réaction de Schick, et la dernière épreuve datait de 3 jours avant l'épidémie. Quatre enfants (dont un des premiers atteints) avaient toujours eu un Schick négatif, ce qui correspond à une immunité naturelle. Trois enfants (dont deux des premiers atteints), avaient eu 2 réactions de Schick négatives depuis les injections de toxine-antitoxine. Un seul avait une réaction de Schick positive persistante. Après avoir rapporté ces faits avec toutes les preuves nécessaires, *Blauner* conclut qu'il s'agissait de diphtérie véritable et que la réaction de Schick et la pratique de l'immunisation se trouvaient être en défaut.

W.-H. Park, appelé à la fin de l'épidémie, put constater que les porteurs de germes pathogènes étaient nombreux dans tous les dortoirs, aussi bien chez les enfants qui avaient reçu une injection préventive de sérum, que chez les autres enfants, non exposés à la contagion. Mais, dit-il, « l'absence de bacilles dans une culture correctement faite est une assez bonne preuve que ces bacilles ne se trouvent pas non plus dans la gorge et que, par conséquent, la maladie *n'est pas* une diphtérie. Si le bacille diphtérique est cultivé, la *probabilité* de la diphtérie est plus ou moins grande selon l'aspect plus ou moins caractéristique des lésions ». Et, dans ses conclusions : « Ceux qui possèdent l'antitoxine, ou qui l'acquièrent par des injections immunisantes, peuvent héberger des bacilles diphtériques. S'ils souffrent plus tard d'une amygdalite due à d'autres microbes, les cultures de la gorge contiendront des bacilles de la diphtérie. Dans des cas exceptionnels, il est possible que les bacilles diphtériques développent leur toxine dans une gorge où se fait une infection d'autre nature ; alors peu-

vent se produire des lésions superficielles de la muqueuse, cependant que les malades ont assez d'antitoxine (dans les tissus) pour donner une réaction de Schick négative. Ces cas sont rares, et ceux que nous avons observés se sont bien terminés, sans qu'on ait eu recours à un supplément d'antitoxine. » (Ceci se rapporte à *un cas*, qui, guéri sans sérum, est déclaré *en note* avoir été d'observation douteuse).

On voit à quelles interprétations subtiles *W.-H. Park* a recours : c'est qu'il a le souci de défendre son œuvre, et que les faits de ce genre sont rares ; seize seulement ont été signalés en Amérique, et aucun d'eux n'a entraîné la mort. Mais on ne manquera pas de trouver exagéré le conseil implicite-ment donné de laisser guérir de telles angines sans sérum.

Or, depuis deux ans, la réaction de Schick a été souvent présentée au public médical français sans aucune réserve ou critique. Seul le Dr *Louis Martin* a fait entendre à deux reprises, à la Société Médicale des Hôpitaux, des avertissements énergiques. Mais aucun fait clinique ne les appuyait ; et confiant dans la valeur de la réaction, nous avons cru pouvoir nous abstenir de l'injection de sérum dans un cas de coryza ; l'extension brutale de la diphtérie nous a détrompé (Obs. XII). Nous avons donc intérêt à méditer le grave préambule de l'article de *S.-A. Blauner* : « Pour utiliser notre connaissance de l'immunité antidiphtérique intelligemment, sans dommage pour la communauté ou pour les enfants qui ont un mal de gorge suspect, pour nous libérer des précautions anciennes contre une maladie si redoutable, nous devons avoir la certitude que la valeur d'interprétation d'une réaction de Schick négative résistera à l'épreuve du temps et de la contagion. »

En définitive, ces faits et leur discussion nous ont transportés dans le domaine de l'immunité générale vis-à-vis de la diphtérie. Il était cependant utile de les lier aux observations faites à l'hospice des Enfants-Assistés ; celles-ci dépouillent leur caractère d'exceptions rarissimes, de faits particuliers aux nouveau-nés : il y aura lieu d'en tenir compte dans la méthode nouvelle de prophylaxie antidiphtérique.

CONCLUSIONS

I. — Il est classique de dire que la diphtérie est rare chez le nouveau-né et dans les premiers mois de la vie. Cette assertion est inexacte en ce qui concerne les Enfants-Assistés, en 1921. Ce qui est rare, c'est la localisation à la gorge et au larynx, avant le 7^e mois.

II. — Depuis la naissance jusqu'à 7 mois, la diphtérie se manifeste par :

a) Un coryza muco-purulent, aigu, présent dans presque tous les cas, et relativement bénin s'il reste isolé.

b) Des lésions cutanées, dont les deux seules fréquentes sont : une plaie fissuraire, puis ulcéreuse du sillon sus-auriculaire ; une plaie ombilicale, avec inflammation périphérique, particulière aux nouveau-nés.

c) Des localisations diverses et rares d'une diphtérie extensive à terminaison mortelle (conjonctivite, angine, broncho-pneumonie diphtériques).

Les signes généraux sont minimes. La fièvre en particulier indique l'existence d'une infection secondaire.

III. — La mortalité est considérable, par broncho-pneumonie ou par accidents secondaires de la diphtérie maligne ; ceux-ci surviennent quand la sérothérapie est instituée tardivement. La mortalité augmente du fait que la diphtérie frappe les hérédosyphilitiques et les débiles de toute nature. En outre, la diphtérie clandestine est probablement une cause méconnue de débilité et de mort des nourrissons.

IV. — Le diagnostic bactériologique est particulièrement lent du fait d'associations microbiennes : dans le pus nasal et la sérosité des plaies, on rencontre avec le *Corynebacterium diphtheriae* (Loeffler) deux pseudo-diphtériques : *C. commune* (B d'Hoffmann) et *C. cutis* (B de Ch. Nicolle).

Il ne suffit donc pas de distinguer les bacilles de Loeffler et d'Hoffmann par les épreuves classiques de coloration, d'anaérobiose et de fermentation des sucres. Il faut caractériser le *C. cutis* par une culture sur pomme de terre positive, ou mettre en évidence la propriété capitale du bacille diphtérique, producteur de toxine, par l'inoculation au cobaye d'un bouillon de culture.

V. — Des nourrissons qui présentaient une réaction de Schick négative ayant contracté à bref délai une diphtérie mortelle, il y a lieu de maintenir dans les crèches toutes les mesures de prophylaxie antérieurement usitées.

OBSERVATIONS

des Nourriceries Billard & Parrot, Hospice des Enfants Assistés.

Service de M. le Professeur Marfan

Février — Octobre 1921

En 1921, les nourriceries de l'hospice des Enfants-Assistés, où sont réunis les enfants de moins d'un an qui ne peuvent être envoyés sans délai en province, ont constitué des foyers de diphtérie depuis janvier jusqu'à la fin juin : huit observations ont trait à cette période.

En juillet-août, aucune diphtérie ne fut observée : deux observations de coryzas survenus dans cette période sont données à titre d'exemple.

En septembre, une petite épidémie de trois cas successifs à la nourricerie Billard put être suivie depuis son origine jusqu'à son extinction, alors que tous les nourrissons présents venaient de subir l'épreuve de Schick.

OBSERVATIONS CLINIQUES ET BACTÉRIOLOGIQUES

I. — B. RAYMOND.

Le 31 janvier, à l'âge de 2 mois, en état d'hypothrepsie (hérédosyphilis manifeste). Diphtérie du sillon sus-auriculaire, puis de la gorge. Sérothérapie : 60 cc. Guérison des accidents. Décès ultérieur à l'âge de 5 mois par adénophlegmon, le sujet étant resté porteur de germes (non pathogènes pour le cobaye).

Né le 28 novembre 1920. Entré le 10 décembre 1920 (N. Parrot). Sans renseignements : 47 cm, 2 k. 320.

Erythème léger du siège. Périonyxis index droit et auriculaire gauche. Splénomégalie. C. R. : o. Lait condensé hyper-sucré, lactate d'Hg.

Le 25 janvier. — 2 k. 970, 49 cm.

Le 31 janvier. — 2 k. 680, à la suite de diarrhée commune avec vomissements fréquents. Hypothrepsie du premier degré. Plaie atone dans le sillon sus-auriculaire, avec petite couenne d'aspect diphtéroïde. Ensemencement. Isolement.

Le 1^{er} février. — Pansement de l'oreille au sérum.

Le 2 février. — Fausses membranes sur les amygdales et le voile.

Les 1^{er}, 2, 3, 4 février. — Injections sous-cutanées de sérum : 20, 20, 10, 10 cc.

Le 11 février. — Amélioration progressive. 2 k. 800. Plaie auriculaire en voie de cicatrisation. Aspect de la gorge : normal ; les plaques vélo-palatines ont disparu. Absence de coryza.

L'enfant a présenté une poussée fébrile passagère, ascension à 40° en 2 jours, chute à 37° en 12 heures, sans éruption sérique, sans phénomènes pulmonaires.

Jusqu'au 29 avril. — Etat d'hypothrepsie du 2° degré, avec vomissements fréquents. Traitement par Sulfarsenol. C. R. 10. le 10 mars.

Le 2 mai. — Décès à la suite d'un adéno-phlegmon du cou à évolution aiguë qui relève vraisemblablement d'une ulcération torpide du pavillon de l'oreille. A l'autopsie : lésions importantes d'hérédo-syphilis (pneumonie blanche).

BACTÉRIOLOGIE.

Le 1^{er} février. — Plaie auriculaire. B. diphtér. longs.

Le 2 février. — Gorge : B. dipht. longs.

Le 25 février. — Gorge : B. dipht. moyens et longs.

Le 25 avril. — B. dipht. courts avec quelques B. moyens et longs. Granulations nombreuses. Décoloration facile. Pousse en gélose Veillon en profondeur. Vire le glucose et le saccharose. Inoculations négatives au cobaye de 1/2 cmc. de culture en bouillon. 1° de 24 heures ; 2° de 6 jours.

Le 3 mai, la plaie auriculaire et le phlegmon du cou se donnent pas de cultures de B. dipht.

II. — Ch. ANDREE.

Le 8 avril, à l'âge de 18 jours, nourrie au sein et présentant depuis 10 jours une omphalite ulcéreuse de nature indéterminée. Diphtérie du nez et de la conjonctive. Sérothérapie 50 cc. Amélioration. Reflux des liquides par le nez. Décès à l'âge de 30 jours par broncho-pneumonie. Bacilles diphtériques constatés, mais non étudiés.

Née le 20 mars 1921. Entrée le 22 mars (N. Parrot). A terme : 48 cm, 2 k. 650. Mise au sein.

Le 29 mars. — Poussée fébrile à 39°2. Omphalite ulcéreuse avec lymphangite péri-ombilicale, sans bourrelet. Pansements : pommade antistreptococcique.

Le 4 avril. — Baisse de la température. Amélioration de la plaie ombilicale. Erythème érosif des fesses. Muguet, 2 k. 840.

Le 8 avril. — Coryza purulent unilatéral. Isolement.

Le 9 avril. — Conjonctivite à pus vert peu abondant. Les

9, 11, 12, 15, 18 avril, injections sous-cutanées de sérum de 10 cc. chacune.

Le 15 avril on constate du reflux du lait par le nez. Le coryza est très amélioré, l'ombilic n'est pas encore cicatrisé, la conjonctivite a disparu. Le poids est stationnaire à 3 kilos. Il y a des mouvements fébriles passagers.

Le 19 avril la température passe dans la journée de 37°4 à 39°4. Décès à 20 heures. Autopsie : broncho-pneumonie à foyers disséminés.

BACTÉRIOLOGIE.

Le 8 février. — Nez.

Le 9 février. — Conjonctive : B. diphtériques moyens et longs.

III. — A. VIOLETTE.

Le 14 avril, à l'âge de 14 jours, nourrie au sein. Diphtérie de l'ombilic, du nez, du sillon sus-auriculaire droit. Sérothérapie instituée tardivement : 30 cc. Décès à l'âge de 24 jours : thrombose cardiaque. Bacilles diphtériques du nez, de l'oreille, de l'ombilic (pathogènes pour le cobaye).

Née le 3 avril 1921, entrée à la crèche le 5, à la N. Parrot le 9 avril. Ictère bénin, passager, des nouveau-nés. Mise au sein. 3 k. 150, 49 cm.

Le 14 avril. — Ombilic infecté, aréole rouge lymphangitique, sans bourrelet. Adénopathie inguinale. Températ. 37°6. Poids 3 k. 360. Pansements : pommade antistreptococcique, après attouchement à la solution de nitrate d'Ag à 1/50.

Le 16 avril. — La rougeur péri-ombilicale ne s'étend pas, mais l'ulcération a gagné en profondeur, et sur ses bords une phlyctène s'est formée et ouverte. Apparition d'un coryza bilatéral ; écoulement de pus des deux narines, et écoulement teinté de sang de la narine droite. Ensemencement du pus nasal.

Le 17 avril. — L'ensemencement n'a pas montré de B. dipht. La température dépasse 38°, mais l'état général et la digestion sont satisfaisants. Poids 3 k. 400.

Le 22 avril. — Après avoir atteint 39°7, la température a baissé progressivement à 37°8. Le coryza persistant est ensemenché de nouveau. La plaie ombilicale persiste avec une aréole lymphangitique peu étendue.

Le 23 avril. — La culture du pus nasal montre du B. dipht. Isolement.

Le 24 avril. — Au-dessus de l'oreille droite, dans le pli que fait le pavillon avec le crâne est apparue une phlyctène très plate, à liquide louche, maintenant ulcérée en croissant et

partiellement recouverte d'une pellicule blanchâtre mince. A l'ombilic une petite poche de pus s'est ouverte : le liquide en est séro-purulent, et l'orifice se recouvre d'une sorte d'escarre grisâtre et molle. Ensemencements. La pâleur de l'enfant est remarquée. Il boit avec avidité : ses selles sont muco-grumeleuses ou liquides. Poids 3 k. 270. Le 24, le 25, le 26 avril, injections sous-cutanées de sérum de 10 cc. chacune. Température entre 37°/4 et 37°8. Poids : 3 k. 100.

Le 27 à 1 heure du matin. — Décès brusque, inopiné, sans incidents.

Le 28 avril. — Autopsie : plaie ombilicale non perforante, sans collection notable dans la paroi. Pas de péritonite. Foie gros, congestif. Congestion intense des poumons, qui ne tombent pas au fond de l'eau. Pas de liquide péricardique. Cœur gros : toutes les cavités sont occupées par 2 caillots, droit et gauche, adhérents au niveau des ventricules, prolongés l'un dans les artères pulmonaires et l'autre dans l'aorte descendante jusqu'à moitié de sa longueur. Canal artériel persistant. Encéphale : pas de lésion appréciable.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE.

M. le Professeur Letulle a bien voulu examiner les coupes (formol-celloïdine ; hémateïne-éosine ; orcéine). *Poumon* : les bronches, même cartilagineuses, et toutes les cavités aériennes sous-jacentes sont obstruées par des épanchements de G. R. accompagnés de fibrine déposée en languettes. Il y a très peu de G. B. Dans les pédicules broncho-artériels, la bronche étant distendue par le sang, l'artériole pulmonaire apparaît affaissée et non thrombosée. L'épithélium bronchio-alvéolaire, visible par places, est normal. Les cloisons interlobulaires, le tissu sous-pleural, les gaines vasculaires ne présentent aucun afflux leucocytaire. L'hémorragie intra-alvéolaire s'est donc faite pendant la vie, très peu de temps avant la mort. Dans le voisinage immédiat de ces zones hémorrhagiques, on trouve des régions encore perméables, envahies par un liquide rose (éosine) peu riche en G. B. mais tatoué de G. R. — *Foie* : cyanosé, non gras, avec îlots leucocytaires dans les espaces de Kiernan. Dans un grand espace on découvre une artère hépatique obstruée par un caillot fibrino-leucocytaire, relativement ancien. — *Cœur* : *Pointe du ventricule gauche* distendue par un caillot hématique récent où les coagula fibrineux sont peu abondants. La proportion des G. B. est difficile à apprécier. Ce caillot est toujours distinct de l'endocarde pariétal qui apparaît normal en certains endroits. Le myocarde présente, près de l'endocarde, quelques groupes de cellules contractiles en atrophie hyperplasmiqne ; certaines gaines périvasculaires

sont trop riches en leucocytes ; et en plein myocarde une veine assez importante apparaît distendue au maximum par un caillot fibrino-leucocytaire, incrusté de très nombreux leucocytes déformés, allongés : il adhère à la paroi sur $\frac{1}{5}$ au moins de son étendue, et une partie de sa surface libre est recouverte par une couche d'éléments cellulaires en continuité évidente avec l'endothélium de la veine. Cette thrombophlébite partielle n'a pas retenti sur la circulation sanguine du voisinage. — *Ventricule droit* : montre une distension par le sang des veinules des grands et moyens espaces et des capillaires interfasciculaires. Dans la cavité ventriculaire, des caillots fibrino-leucocytaires sont très riches en leucocytes. L'endocarde pariétal est sain. — *Oreillette gauche* (auricule) l'atrophie hyperplasmique des fibres musculaires est marquée et généralisée. Un caillot hématique est attaché à l'endocarde par une couche de fibrine.

BACTÉRIOLOGIE.

Nez. — B. diphtériques moyens et longs. Granulations de Neisser à tous les éléments, nombreuses, typiques, ou déformant le corps du bacille. Pousse en gélose Veillon en profondeur. Vire les géloses ascite glucosée et saccharosée tournesolée.

Inoculation sous-cutanée au cobaye : $\frac{1}{2}$ cc. de culture en bouillon de 6 jours. Mort en 36 heures : plaque ecchymotique au point d'inoculation, lividité, œdème étendu de la paroi abdominale, liquide hémorrhagique dans le péritoine, surrénales congestionnées ; piqueté discret d'apoplexies sous-pleurales. Gros cœur avec infarctus blanc du V. G. Thrombose cardiaque totale.

Oreille droite. — B. diphtériques moyens et longs : se décolorent aisément. Pousse en Veillon en profondeur, vire la gélose ascite tournesolée glucosée et saccharosée.

Inoculation sous-cutanée au cobaye : $\frac{1}{2}$ cc. de culture en bouillon : a) de 24 heures : aucun trouble ; b) de 6 jours : œdème, placard blanchâtre à liséré rose en 24 heures. Avortement de 3 petits. Mort de la mère en 48 heures, avec œdème et lividité de la paroi abdominale, congestion des surrénales, pleurésie s.-f. bilatérale minime, piqueté apoplectique des poumons, gros cœur avec énormes caillots, surtout dans le V. D.

Ombilic. — B. moyens et courts, les moyens ont des granulations de Neisser. Il est difficile d'obtenir des cultures pures en raison du développement rapide de staphylocoques et de cocci lancéolés Gram-négatifs.

Inoculations sous-cutanées au cobaye de plusieurs souches en bouillon :

a) 1/2 cc. culture 24 heures : œdème avec bloc inflammatoire et phlyctènes séro-sanglantes au point d'inoculation. L'œdème diminuant, il se forme une escarre brun noir, épaisse, indépendante des phlyctènes : elle se forme en 8 jours, se détache vers le 10^e jour. La plaie se répare en 3 semaines et reste privée de poils ;

b) 1/2 cc. de culture de 8 jours, filtrée sur bougie : œdème étendu, pas d'escarre, survie ;

c) 1/2 cc. de culture (de bacilles courts) de 8 jours. Absence de troubles chez 2 cobayes.

IV. — A. PIERRE.

Le 23 mai 1921, à l'âge de 6 mois, en état d'hypothrepsie.

Coryza chronique et lésions sus-auriculaires. Sérothérapie : 50 cc. et pansements. Guérison des accidents. Départ.

Bacilles diphtérimorphes, non ou faiblement pathogènes pour le cobaye.

Né le 22 novembre 1920. Entre le 22 mai 1921 (N. Parrot). Hypothrepsie du 2^e degré. Rachitisme thoracique. Pâleur. Erythème papulo-érosif du siège. Micropolyadénopathie. C. R. : o. — Taille : 54 cm. 5, poids 3 k. 680.

Coryza muco-purulent sans exulcération. Ulcérations sus et rétro-auriculaires étendues en croissant et débordant largement sur le pavillon : bord en sillon légèrement sinueux ; surface cruentée, lisse, bien détergée. Ensemencements. Soins locaux : instillations nasales de collargol à 1 o/o ; lavage des plaies à l'eau iodée, pansements à la vaseline-lanoline, à l'ectogan ou au sérum en poudre.

Le 25 mai, la narine gauche est saignante. La narine droite est le siège d'une érosion en croissant. L'enfant prend mal le biberon : on découvre sur la gencive supérieure gauche une masse ostéopériostique d'où émergent 3 séquestres blancs : ce sont des dents mises à nu, dont l'une est mobile : la pression, douloureuse, ne fait pas sortir de pus.

Les 24, 26, 27, 29 mai. — Injections sous-cutanées de sérum, 20, 10, 10, 10 cc.

Le 29 mai. — Etat général très satisfaisant. Poids 3 k. 825. Narines cicatrisées, mais coryza persistant. Une simple fissure persiste à l'oreille gauche. Mais le pavillon de l'oreille droite, sur lequel la tête porte d'ordinaire, est encore largement ulcéré. Ecoulement faible de pus par l'oreille droite.

Le 2 juin. — Amélioration lente, coryza persistant. P. L. : issue rapide de liquide clair : absence de réaction cellulaire. Wassermann négatif.

Le 25 juin. — Repris par la mère. Plaies auriculaires guéries, léger coryza persistant. Poids 3 k. 900.

BACTÉRIOLOGIE.

Nez. — B. en majorité moyens et longs, mais épais, fortement colorés, à formes en massues fréquentes. Granulations de Neisser petites, multiples. Cultures grasses. En gélose Veillon il pousse en profondeur quelques rares colonies de bacilles gros, fortement colorés et en massue. En gélose ascite tournesolée sucrée : virage pour glucose et saccharose (plus accentué pour le saccharose). Sur pomme de terre glycinée culture positive.

Oreille droite. — B. Moyens typiques sauf absence de granulations polaires. En gélose Veillon : certains ensemencements montrent en profondeur des bacilles agglomérés en formes actinomycosiques, sans granulations polaires. En gélose ascite sucrée tournesolée : virage comme ci-dessus. Les repiquages aboutissent à une forme courte.

Oreille gauche. — B. courts et moyens à granulations polaires souvent inégales, mais ne déformant pas le bacille. En gélose Veillon : tantôt culture seulement en surface, tantôt quelques colonies grêles en profondeur, où les bacilles, pourvus de granulations, se décolorent aisément. En milieux sucrés tournesolés, bleuissement intense et durable (les examens de ces cultures montrent des bacilles courts, en navette).

Inoculations sous-cutanées au cobaye de 12 cc. de culture en bouillon de 13 jours.

Nez : pas de troubles. — Oreille droite : œdème local persistant plus de 48 heures ; amaigrissement, poil hérissé ; pas d'escarre, survie. — Oreille gauche : pas de troubles.

V. — R. LUCIEN.

Le 28 mai, à l'âge de 1 mois, en état de nutrition satisfaisant. Diphtérie du nez et du sillon rétro-auriculaire droit. Sérothérapie : 35 cc. Guérison rapide des accidents. Départ.

Bacilles diphtériques pathogènes pour le cobaye.

Né le 17 avril 1921. Entré le 28 mai (N. Billard). Bon état général, malgré une légère diarrhée commune, 50 cm., 3 k. 600. Pâleur. Rien à signaler dans la bouche ni la gorge : mais trois manifestations font songer à la diphtérie :

Un coryza séreux de la narine gauche ; une petite plaque de sphacèle de la conque de l'oreille gauche ; une fissure impétigineuse dans le sillon rétro-auriculaire droit, vers son extrémité inférieure. Nulle part de fausse membrane. Ensemencements. Isolement.

Les 31 mai, 2 juin, 4 juin. — Injections sous-cutanées de

sérum : 20, 10, 5 cc. Chute de poids à 3 k. 430 par l'effet de la diarrhée et du régime (thé, babeurre).

Le 4 juin la plaie rétro-auriculaire droite subsiste seule : mais elle est presque cicatrisée. L'état général est heureusement modifié : l'enfant est rose et prend avidement ses rations.

Le 6 juin, la cicatrisation est complète. Le coryza est disparu.

Du 9 au 13 juin. — Eruption urticarienne débutant au bras gauche, envahissant la face et les membres inférieurs, laissant après un affaissement des placards érythémateux circinés.

Dans toute l'évolution de la maladie la température n'a pas dépassé 37°6.

Le 17 juin l'enfant est envoyé en agence.

BACTÉRIOLOGIE.

Nez. — B. moyens typiques, à granulations rares. En Veillon cultive en profondeur. En bouillon, culture typique à voile superficiel et grumeaux.

Inoculation sous-cutanée au cobaye de 1/2 cc. de culture en bouillon de 10 jours : mort en 48 heures. Gros œdème pariétal, infiltration rouge au voisinage de l'inoculation, gélatiniforme et livide plus loin ; plaques gangreneuses petites sur le dos. Congestion accentuée des reins. Hémorrhagie des surrénales, surtout à gauche. Epanchement pleural gauche séro-fibrineux, apoplexies sous-pleurales des deux poumons. Epanchement séro-fibrineux important dans le péricarde. Gros cœur avec thrombose complète distendant surtout le V. D.

Oreille droite. — B. moyens typiques, granulations à tous les éléments. En gélose Veillon cultive en profondeur.

Inoculation sous-cutanée : 1/2 cc. culture de 10 jours. En 48 heures œdème marqué de la cuisse ; en 5 jours constitution d'une escarre noire après une phase d'écoulement séropurulent par l'orifice d'injection.

VI. — N. PAULETTE.

Le 13 juin, à l'âge de 10 mois, en état général précaire (hérédosyphilis, débilité, pyodermite). Diphtérie de la gorge et du sillon sus-auriculaire. Sérothérapie 50 cc. Décès 11 jours après la constatation de la diphtérie. Pas d'autopsie. Bacilles diphtériques pathogènes pour le cobaye.

Née le 28 juillet 1920. Entrée le 8 juin 1921 (N. Billard). Taille 67 cm. Poids : 5 k. 900 (à 10 mois 1/2). Cependant pannicule adipeux conservé sur le ventre. Miliare rouge infectée généralisée. Erythème érosif étendu du siège. Petit condylome

rectal sur un léger prolapsus. Micropolyadénopathie. Pas de cranio-tabes. Chapelet costal. Poignets un peu élargis, pas de gros foie ni de rate débordante. C. R. : 0, Wassermann+
Enfant en pleine dentition ; quelques râles ronflants disséminés.

Le 13 juin. — *Coryza et angine* : quelques plaques blanches arrondies sur les amygdales, qui sont grosses, rouges, luisantes. *Oreille droite* : écoulement purulent ; plaie fissuraire du sillon sus-auriculaire, rougeur et tuméfaction sans bourrelet du pavillon et du cuir chevelu au voisinage. *Oreille gauche* : pas d'écoulement ; dans le sillon sus-auriculaire, plaie creuse peu étendue, sans fausse membrane, avec une aréole périphérique livide.

Abcès disséminés ouverts du cuir chevelu. Pâleur extrême, yeux cernés, paupières violettes. Bruits du cœur réguliers à 120. Gros foie débordant de 2 travers de doigt, pas de grosse rate. Pas de symptômes pulmonaires. Poids 5 k. 940. Plusieurs selles vertes, liquides.

La fièvre est à 38°, après avoir présenté des oscillations de plusieurs degrés, avant l'issue de pus par l'oreille droite.

Ensemencement, isolement, traitement des abcès. Diète et médication stimulante de la diarrhée infantile. *Le 15, le 16, le 18 juin*, injections sous-cutanées de sérum antidipht. : 20, 20, 10 cc.

Le 19. — L'angine blanche a disparu, mais les lésions cutanées ne sont pas sensiblement améliorées : le placard inflammatoire s'est agrandi autour de l'O. D. — Poids : 4 k. 970. Selles muco-grumeleuses.

Le 23 juin. — Mouvement fébrile : matin 39°8. — Soir : 38°1.

Le 24 juin, à 1 heure du matin : décès.

BACTÉRIOLOGIE.

Gorge. — B. diphtérique long et staphylocoques. Les bacilles ont des granulations polaires. La culture en bouillon est mêlée de staphylocoques.

Elle est cependant *inoculée* après 4 jours à un cobaye, à la dose de 1/2 cc. sous-cutané : œdème considérable rosé, amaigrissement, poil hérissé. Rétablissement lent.

Oreille droite. — Ensemencements le 13 et le 15 juin, négatifs au point de vue diphtérie.

Oreille gauche. — B. moyen obtenu d'emblée à l'état de pureté : formes incurvées et en massue, à disposition typique en paquets.

Inoculations au cobaye de 1/2 cc. de culture en bouillon de 4 jours : mort en 36 heures avec hyperhémie des reins et des surrénales. Épanchements pleural et péricardique séro-fibrineux, apoplexies sous-pleurales des poumons.

VII. — G. JEANNE.

Le 16 juin, à l'âge de 4 mois et demi, en état de débilité congénitale, avec pyodermite. Diphtérie du nez et du sillon sus-auriculaire gauche. Sérothérapie : 50 cc. Décès au cours du 6^e mois. Bacilles diphtériques pathogènes pour le cobaye.

Née le 5 février, à 7 mois, pesant 2 k. 200, nourrie au biberon. Entrée le 4 mai (N. Billard). Du 4 mai au 16 juin poids stationnaire au voisinage de 2 k. 400. Taille 47 cm. Erythème du siège avec pyodermite locale. Coryza non purulent avec eczéma narinaire. Ensemencement négatif au point de vue diphtérie. Wassermann négatif. C. R. : 0.

Le 16 juin. — Hypothrepsie 3^e degré. Poids 2 k. 400.

Coryza purulent unilatéral gauche avec érosion sous-narinare. Ulcérations des sillons sus-auriculaires déjà traitées au nitrate d'Ag à 1/50 : pellicule brune saignotante et aréole inflammatoire.

Toux ; foyers étendus de crépitants fins. Pas de réaction thermique. Enveloppements sinapisés et médication stimulante.

Les 13, 17, 19, 23 juin. — Injections sous-cutanées de sérum aux doses de 10, 20, 10, 10 cc. Le coryza diminue, les oreilles se cicatrisent partiellement.

Le 5 juillet. — Selles muco-grumeleuses, 4 fois par jour.

Du 10 au 12 juillet : état cholériforme avec hyperthermie.

Le 12 juillet : décès.

BACTÉRIOLOGIE.

Nez. — B. diphtériques moyens à granulations polaires.

Oreille droite. — Pas de culture de bacilles diphtériques.

Oreille gauche. — B. moyens à granulations, à cultures sail-lantes et sèches. En bouillon : B. gros, à formes involuées en broussaille, et B. courts disposés en chaînettes.

Inoculation sous-cutanée au cobaye : 1/2 cc. de culture de 3 jours : œdème phlegmoneux étendu et douloureux. Mort en 36 heures. Infiltration locale séro-sanguinolente. Au-delà lividité marquée très étendue, grosse hyperhémie des surré-nales, peu de lésions pleuro-pulmonaires.

VIII. — H. HENRI.

Le 21 juin, à l'âge de 26 jours, en état de débilité congé-nitale. Diphtérie nasale. Sérothérapie : 20 cc. Guérison des accidents. Décès par érysipèle au cours du 3^e mois. B. diph-tériques mêlés à bacilles d'Hoffmann et faiblement pathogènes pour le cobaye.

Né le 27 mai, à 8 mois. Entré le 11 juin (N. Billard), 2 k. 400, 47 cm. Ictère des nouveau-nés. Thorax infundibuliforme. Mis au sein.

Le 21 juin. — Coryza unilatéral droit avec signes d'obstruction. Pas de fièvre : l'enfant est retiré du sein. Poids : 2 k. 710. Ensemencement négatif au point de vue diphtérie, renouvelé le lendemain. Isolement. Instillations d'huile mentholée à 1 o/o.

Le 23 juin, coryza unilatéral droit persistant, avec érosion sous-narinaire. Petit abcès de la lèvre supérieure, à la partie médiane : sous une croûte, un peu de liquide séreux. Ascension thermique passagère à 38°.

Le 23 et le 27 juin. — Injections sous-cutanées de sérum 10 et 10 cc. Guérison rapide de la lèvre, lente du coryza. Etat général très amélioré : le poids est stationnaire à 2 k. 700.

Du 3 au 18 juillet. — Diarrhée commune, puis état cholériforme. Hypothrepsie accentuée. Muguet. Poids 2 k. 400 à 2 k. 250.

Le 23 juillet. — Incision d'une collection suppurée claviculaire droite. Le 17 août : les incisions chirurgicales ne se sont pas cicatrisées. Un érysipèle apparaît au bras gauche et envahit le cou.

Le 20 août. — Décès.

BACTÉRIOLOGIE.

Lèvre. — Frottis le 23 juin : Cocci Gram-positifs et quelques rares bacilles Gram-positifs gros, en paquets. Culture sur sérum envahie par streptoc. et staphyloc. : impossibilité d'isoler quelques formes bacillaires observées dans la première culture. Abandon.

Nez. — Le 21 juin : ensemencement négatif au point de vue diphtérie. Le 22 juin : culture de staphylocoques et de bacilles prenant le Gram et de divers types.

a) B. à aspect en navette fréquent, prenant fortement le Gram, présente des granulations multiples au bleu vésuvine. En gélose Veillon pousse en surface. En gélose glucosée tournesolée bleuit le milieu. En bouillon culture claire à grumeaux et voile.

Inoculation sous-cutanée au cobaye : 1/2 cc. de culture de 3 jours. Pas de troubles.

b) B. de type court prédominant, quelques éléments de type un peu allongé, la plupart en navette. En gélose Veillon, cultures nettes en profondeur. En bouillon, culture claire à grumeaux et à voile.

Inoculations sous-cutanées au cobaye : 1/2 cc. de culture de 4 jours : œdème, escarre sèche en 4 jours, amaigrissement passager.

c) Culture impure, contenant au milieu de staphylocoque quelques rares éléments bacillaires à granulations polaires inégales.

Inoculation sous-cutanée au cobaye : 1/2 cc. de culture de 4 jours : œdème très léger ; le cobaye se rétablit, mais reste maigre et meurt 24 jours après, très amaigri, présentant gros cœur avec des caillots dans les cavités droites, et de multiples apoplexies sous-pleurales des poumons ; pas de lésions microscopiques appréciables des organes abdominaux.

Les inoculations des 3 souches sont reprises ultérieurement aux mêmes doses de culture en bouillon de 7 jours : A et B sans aucun trouble. C (en culture pure) : le cobaye meurt après 19 jours, considérablement amaigri, ayant présenté dans les derniers jours une difficulté considérable des mouvements, surtout du train postérieur, sans paralysie complète, et une respiration irrégulière avec longues périodes d'apnée. On trouve le cœur gros et mou, sans thrombose, la vessie distendue ; pas de lésion appréciable des organes abdominaux ni des poumons.

IX. — S. MADELEINE.

Le 25 juin, à l'âge de 3 mois. Coryza à évolution bénigne. Pas de traitement. Guérison. Départ en agence. Bacilles diphtériques (type C. cutis) non pathogènes pour le cobaye.

Née le 31 mars. Entrée le 25 juin (N. Parrot). Poids 4 k. 650. Taille 56 cm. Coryza unilatéral gauche avec légère érosion nasale, tout externe. S. d'occlusion rétro-nasale. Ensemble. Intertrigo rétro-auriculaire.

Isolée sans traitement, l'enfant guérit en quelques jours, est envoyée en agence le 18 juillet, pesant 4 k. 770.

BACTÉRIOLOGIE.

Ensemencement du mucus nasal : B. moyens et courts, très épais, en navette, disposés en palissades. Certains bacilles disséminés sont grêles et en massue, avec quelques granulations très rares, plutôt grosses et ovalaires, inégales, subterminales. En gélose Veillon, pousse en surface. Mais la gélose ascite glaucescée tournesolée vire en 24 heures au rouge. Sur pomme de terre glycinée, culture abondante.

Inoculation sous-cutanée de 1/2 cc. de culture en bouillon de 3 jours au cobaye : pas de troubles.

X. — S. LEONE.

Le 29 juillet, à 2 mois et demi, en état de débilité congénitale (avec ictère, muguet, otite suppurée). Coryza durable.

Réaction de Schick négative. Départ en agence. B. diphtéri-morphes (type C. commune Hoffmann) non pathogènes pour le cobaye.

Née le 13 mai. Entrée le 25 mai (N. Parrot). Poids 1 k. 940. Ictère, muguet buccal. Ulcérations palatines de Parrot. Aucun signe d'hérédo-syphilis. Mise au sein.

Le 29 juillet. — Otite droite suppurée, et coryza avec obstruction nasale. Poids 2 k. 320. Ensemencement. Isolement. Allaitement artificiel.

Le 8 août. — Incision d'une adénite cervicale droite.

Le 26 août. — Réaction de Schick négative. Poids 2 k. 700.

Le 30 août. — Départ dans une agence.

BACTÉRIOLOGIE.

Ensemencement du mucus nasal : B. court prenant fortement le Gram. En gélose Veillon pousse en surface. En gélose glucosée tournesolée, bleuissement du milieu.

Inoculation sous-cutanée au cobaye de 1/2 cc. de bouillon de 3 jours. Pas de troubles.

XI. — PR. SIMONNE.

Le 11 septembre, à l'âge de 10 mois et demi. Coryza et angine érythémateuse diphtérique. Guérison rapide. Sérothérapie : 10 cc. Origine d'une petite épidémie constituée par les 2 cas XII et XIII.

Née le 28 octobre 1920. Entrée à la crèche le 11 septembre et passée aussitôt à la nourricerie Billard pour fièvre, angine rouge légère et coryza. L'ensemencement immédiat de la gorge montre le lendemain matin des B. diphtériques longs.

Le 12 septembre, passage au pavillon de la diphtérie. L'angine érythémateuse a déjà disparu : il existe un coryza assez léger. Sérothérapie : 10 cc. sous-cutanés. Guérison sans incident.

A la nourricerie Billard, le box où l'enfant a passé quelques heures est aspergé de liquide antiseptique, et la literie est portée à la désinfection.

XII. — S. MARGUERITE.

Le 13 septembre, à l'âge de 30 jours, en état d'hypothrepsie. Diphtérie du nez, puis de la gorge, de la conjonctive et du sillon sus-auriculaire gauches. Sérothérapie sous-cutanée et intra-musculaire : 20 cc. Décès le 3^e jour de la maladie. Autopsie.

L'enfant avait présenté 10 jours auparavant une réaction de Schick négative.

Née le 13 août. Entrée le 27 août (N. Billard). Poids 2 k. 860. Taille 51 cm. Céphalhématome pariétal droit et pyodermite discrète. Pas de micropolyadénie. Le pôle inférieur de la rate n'est pas perçu : le foie déborde les fausses côtes. C. R. à la tuberculine négative.

Le 1^{er} septembre. — Réaction de Schick : observée le 3, négative.

Du 7 au 11 septembre. — L'enfant surmonte une atteinte de diarrhée cholériforme : son poids baisse de 2 k. 800 à 2 k. 560.

Le 11 septembre. — Contage (voir observation XI) sans voisinage immédiat.

Le 13 septembre. — Coryza avec obstruction nasale, écoulement séreux par la narine gauche sans érosion narinaire.

Après ensemencement du mucus nasal, on administre du lactate d'hydrargyre (5 gouttes 3 fois par jour) dans la pensée que la réaction de Schick négative doit faire écarter le diagnostic de diphtérie.

Le 14 septembre. — Coryza plus intense, toujours sans érosion, sans écoulement sanguinolent.

L'angle interne de l'œil gauche présente une érosion circulaire rosée, bordée d'un liséré blanchâtre et comme desquamatif. La conjonctive du cul-de-sac inférieur est rouge et tuméfiée.

L'angle du pavillon de l'oreille gauche et du cuir chevelu est le siège d'une fissure un peu irrégulière de 1 cm. de long ; c'est une simple érosion épidermique, légèrement suintante.

Enfin, dans la gorge, une fausse membrane des plus typiques engaine les bords de la luette, couvre le bord du voile des deux côtés et s'étend sur l'amygdale gauche.

On ne constate pas d'adénopathie cervicale, pas de traces de l'intra-dermo réaction de Schick. Injections de sérum antidiphtérique sous-cutanée : 10 cc., intra-musculaire : 10 cc. Pansements au sérum du nez et de l'oreille. Transfert au pavillon des contagieux.

Le 14 au soir. — Température 37°6. Etat grave. L'enfant ne s'alimente pas, présente de la cyanose et du refroidissement des extrémités. Le jetage est considérable ; l'œil gauche est rouge et fermé. Un érythème maculeux rose jaunâtre visible à la face, tend à s'effacer sur le reste du corps. La respiration est irrégulière et rapide, avec battements des ailes du nez, tirage sus-sternal, cri éteint. Pas de signes d'auscultation perceptibles.

Le 15 au matin. — Température 37°8 mais état général

meilleur. L'enfant a bu, malgré le jetage persistant séreux roussâtre, accru par les instillations de sérum; l'enfant dort avec une respiration calme, sans battement des ailes du nez. Le cri est fort.

La gorge ne présente plus que deux petites traînées blanchâtres du voile, de chaque côté de la luette : leur limite est imprécise, leur épaisseur faible.

Mais aux deux bases pulmonaires, en arrière, on constate des râles muqueux à bulles moyennes et à bulles fines.

Le 15 septembre au soir. — Température 38°6. Après quelques convulsions l'enfant meurt à 8 heures du soir.

Autopsie. — Abdomen : foie gros toxi-infectieux. Rate et surrénales paraissent normales; substance corticale du rein plutôt épaisse. Nombreux ganglions du mésentère et du petit épiploon. Quelques lésions hémorragiques sur la muqueuse gastrique; aucune sur les fragments de l'intestin qui furent examinés.

Thorax. — Le cœur ne présente pas l'aspect de la myocardite diphtérique; pas de lésions orificielles; pas d'endocardite de la pointe. Le larynx ne montre aucune fausse membrane. Les poumons sont le siège, aux bases, de deux gros foyers d'hépatisation dont la coupe donne issue à un liquide roussâtre et fétide.

BACTÉRIOLOGIE.

Ensemencements : le 13 du nez, le 14 de la gorge, de la conjonctivite, de la fissure auriculaire et (14 heures après le décès) du liquide recueilli après incision aseptique des blocs hépatisés des deux poumons. Les six ensemencements donnent des cultures abondantes de *B. diphtériques* longs, caractérisés par leur morphologie, leur décoloration facile après Gram, leurs granulations multiples au bleu-vésuvine; examinées comparativement sur la même lame elles ne présentent aucune différence sensible de forme ou de coloration.

Dès le premier examen, les *B. diphtériques* sont associés à une proportion notable de staphylocoques dorés, surtout dans les souches nasale et auriculaire.

Tardivement il a paru bon de caractériser les bacilles développés dans la fissure sus-auriculaire. La culture datant de 8 jours est reprise par plusieurs repiquages qui donnent des colonies isolées. Des cultures en bouillon sont faites parallèlement les 22, 23 et 24 septembre. Elles montrent tantôt des bacilles type Hoffmann et tantôt des bacilles moyens et longs plus ou moins associés à des streptocoques et staphylocoques.

Le Veillon ne donne pas de résultats précis le 24 septembre. Ultérieurement la souche pousse en Veillon en profondeur et fait virer la glucose tournesolée avec intensité.

L'inoculation sous-cutanée à des cobayes de 1/2 cc. de culture-bouillon de 4, 3 et 2 jours donne des résultats nets, mort en 24, 28 heures avec œdème, lividité étendue de la paroi, congestion extrême des surrénales, pleurésie séro-fibrineuse bilatérale abondante, coagulations étendues, intra-cardiaques, aortiques et des vaisseaux pulmonaires.

Un autre cobaye, inoculé de 5 cc. de sérum antidiphtérique, puis de 1 cc. de mélange des cultures en bouillon, ne succombe pas et ne présente aucun œdème local, 6 heures après les injections.

XIII. — G. ROGER.

Le 23 septembre, à l'âge de 24 jours, en état d'athrepsie (hérédo-syphilis probable). Diphtérie de l'ombilic et vraisemblablement du nez. Sérothérapie : 20 cc. Pas d'amélioration. Décès par athrepsie. Bacilles diphtériques pathogènes pour le cobaye neuf, non pathogènes pour le cobaye sérum.

L'enfant avait présenté, 8 jours avant, une réaction de Schick négative.

Né le 30 août, à 8 mois. Nourri au sein. Entré le 8 septembre (N. Billard), 2 k. 600, 46 cm. Conjonctivite à gonococcus ; ictère accentué ; hydrocèle double très prédominante à gauche. Crâne à sutures béantes et veines très apparentes. Absence de lésions cutanées et de grands signes viscéraux d'hérédo-syphilis.

Le 12 septembre. — La conjonctivite, l'ictère rétrocedent ; l'ombilic est toujours suintant. Hypothrepsie du 2^e degré : 2 k. 250. Muguet discret et diarrhée commune des enfants privés du sein.

Le 13 septembre. — Réaction de Schick, observée le 15 : négative.

Le 23 septembre. — Athrepsie. Poids 1 k. 910. Muguet intense, avec ulcérations plérygoïdiennes et du raphé. Ulcération gangreneuse du frein de la langue. Erythème du siège sans rhagades.

Développement de cranio-tabes occipital. Périonyxis bilatérale plutôt suppurative. Coryza bilatéral avec ronflement.

Fissure dans le pli supérieur du pavillon de l'oreille ; vestige d'une bulle sous-épidermique dans la région de l'omoplate gauche : de 1 cm. de diamètre, elle a une surface violacée et une collerette épidermique partiellement adhérente.

Ombilic nettement ulcéré, avec aréole inflammatoire.

Pas de traces de la réaction de Schick. Ensemencement Sérothérapie 20 cc. Le traitement anti-spécifique était déjà institué.

Le 27 septembre. — Décès sans incident en hypothermie. Poids 1 k. 850.

BACTÉRIOLOGIE.

1° *Sérum coagulé*. — *Fissure sus-auriculaire* : staphylocoques et bacilles courts, Gram-positifs, en navette, à morphologie de B. Hoffmann. *Aez* : staphylocoques et bacilles moyens de type diphtérique. *Ombilic* : malgré le traitement quotidien au nitrate d'Ag à 150, fournit une culture en stries luisantes de colonies petites : bacilles, Gram-positifs, de dimensions moyennes, un peu gros et à extrémités un peu carrées, aisément décolorables par l'alcool-éther, mêlés à des staphylocoques ;

2° *Gélose Veillon*. — *Fissure sus-auriculaire* : B. courts seulement en surface. *Ombilic*. En surface : B. courts en culture abondante. En profondeur des colonies rares de staphylocoques avec quelques bacilles de type diphtérique à décoloration assez facile ;

3° *Inoculations*. — Culture de l'ombilic.

1 cc. culture de 4 jours inoculé à un cobaye neuf : mort en 36 heures : œdème considérable, lividité, infiltration gélatineuse de la paroi. Congestion intense des surrénales. Pas de pleurésie, thrombose cardiaque, myocarde du V. G. décoloré.

1 cc. de culture inoculé au cobaye sérum : aucun trouble.

XIV. — Pendant le mois d'octobre 1921, à la N. Billard :

Dix ensemencements (une angine rouge, trois coryzas, deux cas d'intertrigo rétro-auriculaire, quatre omphalites légères) donnent des bacilles diphtérimorphes qui ne poussent qu'en surface en Veillon. Les uns bleuissent, les autres rougissent le milieu glucosé tournesolé ; ceux-ci poussent sur pomme de terre.

Dans tous ces cas l'évolution clinique confirme l'absence de diphtérie : l'épidémie est terminée.

BIBLIOGRAPHIE

- AMANTE et PEPA. — Diphthérie chez un enfant de 15 jours. *Semana Medica*, XXI, p. 799, 1914. (*In British Journal of Children's Diseases*, XII, 133, p. 18, janv. 1915, Rolleston).
- AVIRAGNET et Mlle LE SOUDIER. — Cultures de la diphtérie en tubes de Veillon (gélose sucrée). Méthode de L. Martin et Loiseau. *Bull. Société Médicale des Hôpitaux*, 33 a. 23-24, 12 juillet 1917.
- Caractères différentiels entre le bacille de Klebs-Löffler (*Coryne bacterium Diphtheriae*) et le bacille d'Hoffmann (*Coryne bacterium commune*). *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 33 a., 25-26, 2 août 1917.
- SAMUEL BARD. — *Researches on the nature, causes and cure of the sore throat*. New-York, 1771 (trad. Ruette, Paris, 1810), in *Dict. Dechambre*, Paris 1884, XXXIX, p. 554, art. Diphtérie : A. Sanné.
- A. BESSON. — Technique microbiologique et sérothérapique. Paris, 1921, T. 2.
- F. BEZANÇON. — Précis de microbiologie clinique. Paris, 1920.
- Mme de BIEHLER et B. KORYBUT-DASZKIEWICZ. — Contribution à l'étude de la diphtérie nasale chez l'enfant. *Archives de Médecine des Enfants*, XIV, 11, p. 833 ; nov. 1911.
- S. A. BLAUNER. — Diphtheria among immunized children. *American Journal of Diseases of Children*, vol. 25, n° 5, mai 1921.
- BOURQUARD. — Les paralysies diphtériques très précoces graves. Th. Lyon, 1919-1920, n° 239.
- S. BRINDEAU. — A propos d'une petite épidémie de diphtérie chez le nouveau-né. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXXVI, 33, séance du 12 oct. 1921.
- BULLETIN MÉDICAL. — N° consacré à la Diphtérie, 35 a. 13 ; 23-26 mars 1921.
- Et. BURNET. — Diphtérie expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXIII, p. 114, 1909.
- CHEVALIER et CLERC. — Action de la toxine diphtérique sur le cœur de lapin isolé. *C. R. Société de Biologie*, LXVI, 23, p. 1065, 1909.
- E. CONRADI. — Présence de bacilles diphtériques dans le nez et la gorge d'enfants cachectiques. *Münch. med. Woch.*, LXX, p. 512, 1913. (*In Brit. Journ. Ch. Dis.* X, 116, p. 365, Aug. 1913, Rolleston).
- J. COMBY. — La diphtérie ombilicale des nouveau-nés (R. G.). *Arch. Méd. Enf.* XXIV, 7 juillet 1921.
- S. COSTA, J. TROISIER et J. DAUVERGNE. — Différenciation du B diphtérique et des faux diphtériques. *C. R. Soc. Biol.* LXXXI, 20, p. 1002, 1918.
- DEGUY et B. WEILL. — Manuel pratique du traitement de la diphtérie. Paris, 1902.
- DUGAST. — Recherches sur le mécanisme des complications cornéennes et le traitement de la diphtérie conjonctivale. Th. Paris, 1904-1905 ; n° 518.
- Paul DURAND. — Classification des bacilles diphtériques par l'agglutination. *C. R. Soc. Biologie* LXXXI, 20, 16 nov. 1918.

- FASSEUILLES. — De la diphtérie ambulatoire des fosses nasales et du cavum. Th. Paris, 1905-1906, n° 201.
- Mario FLAMINI. — La Reazione di Schick nei bambini lattanti. *Rivista di clinica pediatrica*, XIX, 10, oct. 1921.
- GARCIA BANUS. — Les bases scientifiques de la prophylaxie antidiphtérique moderne. *Revue internat. d'hyg. publ.*, II, 4, juillet-août 1921.
- GLATARD. — La diphtérie nasale. Th. Paris, 1901-1902, n° 431.
- F. GOEPPERT. — Sur le diagnostic de la diphtérie nasale des enfants. Conduite à tenir. *Monatssch. Kinderheilk*, XXII, 1, oct. 1921.
- L. GONIONDSKY. — Quelques notes sur l'histoire clinique de la diphtérie chez le nouveau-né. Th. Lyon 1919-1920, n° 311.
- HERBERT V. GOODMAN. — Variabilité dans le groupe des bacilles diphtériques. *Journal of infectious diseases*, t. V, p. 421, 20 oct. 1908 (in *Bulletins de l'Institut Pasteur*, t. V, 1, p. 8, 1909, A. Marie).
- GRANCHER, COMBY et MARFAN. — Traité des maladies de l'Enfance, t. I, Paris, 1897.
- GRANCHER et COMBY. — *Traité des Maladies de l'Enfance*, t. I, III, V. Paris, 1905.
- GRENET et LESNÉ. — Présence du bacille diphtérique dans les coryzas purulents non pseudo-membraneux de l'enfant. *Arch. Méd. Enfants*, I, 8, p. 449, août 1898.
- HYBORD. — Contribution à l'étude du coryza chez le nouveau-né. Th. Paris 1906-1907, n° 400.
- JENNER. — Diphtheria, the symptoms and treatment, 1861 (in Rolleston *Diphtheria in the first year of life*).
- JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS. — La Diphtérie, IX, 1 janv. 1920.
- A. KNAPP. — Différenciation des B. diphtériques, de la xérose, et pseudo-diphtériques par l'épreuve des fermentations en milieu de Hiss. *J. of Méd. research*, XII, p. 475, nov. 1903. (In *Bull. Institut Pasteur*, III, p. 59, F Marino 1905).
- J.-A. KOLMER. — Bacilles diphtéroïdes du pénis. Deux cas de diphtérie consécutive à la circoncision. *Arch. of Ped.* fév. 1912. (In *Arch. Méd. Enfants*, XV, 7, p. 552, 1912.)
- Ph. KUHN. — Diphtérie nasale primitive avec formation pseudo-membraneuse dans le premier mois. *Arch. f. Kinderheilk*, 1907. (In *Arch. Méd. Enfants*, XI, 8, p. 581, 1908.)
- LESNÉ. — Cf Grenet et Lesné.
- LEWANDOWSKY. — Les pseudodiphtériques et leurs rapports avec les bacilles diphtériques. *Centralb. f. Bakt.* I., origin., XXXVI, 3-4, 1904. (In *Bull. Institut Pasteur*, II, p. 767, Besredka, 1904.)
- F. LONNE. — Diphtérie des nouveaux-nés. *Méd. Klinik*, 1919, XV, p. 1192 (In *Brit. J. of Ch. Dis.* XVII, 193-195, p. 41, Jan. Mar. 1920.)
- LOOFT. — Cf Schœnfelder.
- A.-B. MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie et quelques maladies des premières voies. Paris 1905.
- Etats morbides ordinairement associés à l'hypothrepsie et à l'athrepsie. (*Le Nourrisson*, 9^e a., n° 3, mai 1921.)

- MARFAN et APPERT. — La fréquence des accidents séro-toxiques augmente avec l'âge. *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, XI, p. 183. (S. du 20 avril 1909.)
- L. MARTIN. — Production de la toxine diphtérique. *Annales de l'I. P.* XII, p. 26, 1898.
 Les porteurs de germes diphtériques. *C. R. Soc. Biol.* LXXXI, 20, 16 nov. 1918.
 Inutilité de la réaction de Schick. *Bull. Soc. Méd. Hop.* 36 a., 18, p. 720, séance du 21 mai 1920 ; et séance du 11 juin 1920, selon l'analyse de la *Presse Médicale* n° 40 du 16 juin 1920, p. 398.
- MARTIN et LOISEAU. — Cf. *Bulletin Médical*.
- E. MENSI. — Sur les complications pharyngo-laryngées de la diphtérie nasale primitive des nourrissons. *R. Accad. di Med. di Torino*, 5 déc. 1902. (*In Arch. Méd. Enfants*, VII, 2, p. 116, février 1904.)
- MUSY. — Recherches statistiques sur la diphtérie à Lyon, 1901-1905. *Th. Lyon* 1905-1906, n° 155.
- CH. NICOLLE. — Recherches sur le chancre mou. *Th. Paris* 1893, n° 350.
- M. NICOLLE et LOISEAU. — Les facteurs de toxicité des bactéries : Etude des bacilles diphtériques. *Annales de l'Institut Pasteur* XXV, p. 150, 1911.
- M. NICOLLE, CESARI et JOUAN. — Toxines et antitoxines. Paris, 1919.
- NASSAU. — Prédisposition aux hémorrhagies dans le coryza diphtérique. *Zeitsch. f. Kinderheilk*, 22 Bd 1919. (*In Nipologia* VII, 1-2, Jan-Juin 1921.)
- WILLIAM H. PARK, ZINGHER et SERETA. — *Arch. of Péd.* XXXI, 481, 1914. (*In Flamini*.)
- W.-H. PARK. — The degree of immunity to diphtheria by a negative Schick test. *American Journal of Diseases of Children*. Vol. 22, n° 1, July 1921.
- ANDRÈS F. PUYOL. — Diphtérie pharyngée et laryngée chez un nouveau-né. *Arch. Lat. Amér. de Pediatría*, janv.-fév. 1918. (*In Arch. Méd. Enfants*, XXII, 9, p. 497, 1919.)
- F. REICHE. — Complications rares de la diphtérie. *Mitteil u. d. Hamburg Staats Krankanst.*, XV, p. 15, 1914. (*In Br. Journal of Ch. Dis.* XII, 140, p. 242, Aug. 1915, Rolleston.)
- John D. ROLLESTON. — A note on rhinorrhea in faucial Diphtheria. *Metropolitan Asylums Board Annual Report* 1906. (*In Arch. Méd. Enfants*, X, 9, p. 563, 1907.)
 Malignant diphtheria with multiple lesions in an infant. *Royal Society of Medicine*, fév. 1910. (*In Arch. Méd. Enfants*, t. XIII, 9, p. 710, 1910.)
 Diphtheria in the first year of life. *American Journal of Diseases of Children*, XII, 47-52, July 1916. (Cf. *Arch. Méd. Enfants*, XX, 5, p. 276, 1917.)
 Isolated nasal Diphtheria. *The British Journal of Children's Diseases*, XIV, 157-159, Jan-March 1917. (Cf. *Arch. Méd. Enfants*, XXI, 7, p. 387, 1918.)
- RIEUX et ZOELLER. — La réaction de Schick. Valeur diagnostique et

- prophylactique. *R. d'hygiène et de police sanitaire*. XLIII, 6, p. 505, juin 1921.
- ROMINGER et GROER. — *Zeitsch f. Kinderheilk*, 23 Bd 1919 et 25 Bd. 4-6 II, 1920. (*In Nipiologia* VII, 1-2, janvier-juin 1921.)
- ROUX et YERSIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie (1^{er} mémoire). *Annales de l'Institut Pasteur*, II, 12, p. 629-661, décembre 1888.
- B. SCHICK et MAGYAR. — *Jahrb. f. Kinderh.*; XXVI, 435, 1912. (*In Flamini*.)
- TH SCHÖNFELDER. — Om navledifteri. *Norsk Magazin for Lægevidenskaben*. 81, n° 9, sept. 1920. (*Cf Arch. Méd. Enfants*, XXIV, 7, p. 437, juillet 1921; J. Comby.)
- G. SIREDEY — De la diphtérie chez les enfants nouveau-nés. — *Th. Paris*, 1877, n° 337.
- MARIE SNELL. — L'infection diphtérique de l'ombilic et son diagnostic d'avec la gangrène de l'ombilic. *Jahrb. f. Kinderheilk*, n° 1, 1919, p. 40. (*In Schönfelder* p. 857, en note.)
- SOBERNHHEIM. — Cité par Roskam in : Désinfection des porteurs de bacilles diphtériques. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXXII, 6, p. 225. 1918.)
- SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE. Séance du 16 novembre 1918. *C. R.* LXXXVI, 20, pp. 988-1013.
- SPOLVERINI. — Coryza et Otite diphtériques. *La Pediatria*, déc. 1919. (*In Brit. J. of Ch. Dis.*, XVII, 193-195, p. 41, Jan-Mars 1920.)
- STANGENBERG. — *Nord. Med. Archiv.* (part. chir.) XXXV, 1. (*In Marfan, Leçons Cliniques*, p. 206, en note.)
- DE STELLA. — La rhinite diphtérique expérimentale. *Soc. otolaryng. belge*, 6 et 7 juin 1903. (*In Archives internationales de laryngologie*, XVI, n° 5, p. 970, sept.-oct., 1903.)
- TOURANJON. — Les diphtéries larvées et leurs séquelles. *Th. Lyon* 1910, n° 67.
- TROUSSEAU. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 5^e édition. Paris, 1877, t. I.
- VARIOT. — Traité pratique des maladies des enfants du premier âge. Paris, 1921.
- VEILLARD. — Contribution à l'étude des otites du nouveau-né et du nourrisson, en particulier des états spéciaux de l'oreille moyenne qu'on trouve à leur autopsie. *Th. Paris* 1899. (*In Marfan, Les états de dénutrition dans la première enfance. Le Nourrisson*, 9 a., 3, p. 135, mai 1921.)
- E. VIEILLARD. — Le coryza diphtérique. *Th. Lyon*, 1902-1903, n° 145.
- G.-A. WETZOLDT. — Diphtérie nasale. *Die Therapie der Gegenwart*. XIX, p. 250, 1917. (*In Brit. J. of Ch. Dis.*, XV, 175-177, p. 228, Jul-sept. 1918.)
- WEILL-HALLÉ. — La prophylaxie de la diphtérie. *Bulletin de la Soc. de Pédiatrie*, XVII, p. 307. (Séance du 16 déc. 1919.)
- A. ZINGER. — Diphtheria prevention work in the public schools of New-York city. *Journal of the American Medical Association*. vol. 77, n° 11, sept. 10 th. 1921.

TABLE DES MATIÈRES

Ch. I. — Historique et Statistiques. — Epidémie récente	7
Ch. II. — Localisations et Diagnostic clinique	14
Ch. III. — Evolution, complications et traitement	22
Ch. IV. — Etude bactériologique	25
Ch. V. — Immunité du nourrisson vis-à-vis de la diphtérie	30
Conclusions	36
Observations cliniques et bactériologiques	37
Bibliographie	54

SOCIÉTÉ ANONYME DES IMPRIMERIES VIEILLEMARD

PARIS — 16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16 — PARIS
